DIE VERWERTUNG DER MALTOSE BEIM MENSCHEN BEI PARENTERALER ZUFUHR EINER GLUCOSE-MALTOSE-INFUSION

Hanna Ziegert

1980

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Vorstand: Professor Dr. med. N. Zöllner

Die Verwertung der Maltose beim Menschen bei parenteraler Zufuhr einer Glucose-Maltose-Infusion

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hanna Ziegert
aus
München

1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. N. Zöllner
Mitberichterstatter:	--
Dekan:	Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 2.10.1980

Für die Möglichkeit, an der Medizinischen Poliklinik München die zahlreichen Infusionsversuche durchführen zu können, danke ich Herrn Prof. Dr. med. N. Zöllner.

Herrn Dr. med. U. Sprandel möchte ich für die Unterstützung bei meiner Arbeit, Herrn Dr. rer. nat. habil. U. Bödewadt für die Beratung bei allen auftretenden mathematischen Fragen sowie den zahlreichen Versuchspersonen herzlich danken.

Druck: Hieronymus Buchreproduktions GmbH, München
Einband: Buchbinderei Robert Ketterer, München

INHALTSÜBERSICHT

1	EINLEITUNG	1
2	MATERIAL UND METHODEN	5
2.1	Versuchspersonen	5
2.2	Versuchsanordnung	5
2.2.1	Höhe und Dauer der Kohlenhydratzufuhr	5
2.2.2	Blutproben	6
2.2.3	Urinproben	6
2.3	Verwandtes Material und angewandte Methoden	7
2.3.1	Infusionslösungen	7
2.3.2	Biochemische Grundlagen	8
2.3.3	Reagentien	9
2.3.4	Bestimmungsmethoden	10
2.3.4.1	Glucosebestimmung im Blut	10
2.3.4.2	Gesamtzuckerbestimmung im Blut	11
2.3.4.3	Glucosebestimmung im Urin	11
2.3.4.4	Gesamtzuckerbestimmung im Urin	12
2.3.4.5	Insulinbestimmung im Serum	12
2.3.5	Berechnungen und statistische Ergebnisse	13
2.3.5.1	Glucosekonzentration im Blut	13
2.3.5.2	Gesamtzuckerkonzentration im Blut	13
2.3.5.3	Maltosekonzentration im Blut	14
2.3.5.4	Glucosekonzentration im Urin	14
2.3.5.5	Gesamtzuckerkonzentration im Urin	14
2.3.5.6	Maltosekonzentration im Urin	14
2.3.5.7	Insulinkonzentration im Serum	14
2.3.5.8	Statistische Berechnungen	15
3.	ERGEBNISSE	16
3.1	Verträglichkeit	16
3.2	Ergebnisse im Blut bzw. Serum	16
3.2.1	Glucose	16
3.2.2	Maltose	17
3.2.3	Insulin	18
3.3	Ergebnisse im Urin	19
3.3.1	Qualitative Bilanz	19

		Seite
3.3.1.1	Glucose	19
3.3.1.2	Maltose	21
3.3.1.3	Gesamtzucker	22
3.3.1.4	Ausscheidung der Zucker nach Infusionsende	23
3.3.2	Quantitative Bilanz	23
3.4	Ergebnisse weiterer Versuche	24
3.4.1	Infusion von 0,5 g Glucose und Maltose/kg Körpergewicht und Stunde über 345 Minuten bei der Versuchsperson H.Z.(13)	24
3.4.2	Infusion von 0,5 g Glucose und Maltose/kg Körpergewicht und Stunde über 120 Minuten und für die restliche Zeit bis zur 345. Minute Glucose allein bei der Versuchsperson A.M.(14)	25
3.4.3	Infusion von 0,5 g Glucose und 0,5 g Maltose/kg Körpergewicht und Stunde über 120 Minuten bei der Versuchsperson S.H.(15)	26
3.4.4	Infusion von 0,5 g Glucose und 0,5 g Maltose/kg Körpergewicht und Stunde über 345 Minuten bei der Versuchsperson J.S.(16)	27
4.	DISKUSSION	28
4.1	Glucose-Maltose-Infusionen im Vergleich mit Glucoseinfusionen	28
4.1.1	Physiologische Vorbemerkungen	28
4.1.2	Historische Vorbemerkungen	28
4.1.3	Die Zufuhrrate	29
4.1.3.1	Die Bedeutung der Zufuhrrate	29
4.1.3.2	Die maximal mögliche und energetisch ausreichende Glucosezufuhrrate	30
4.1.3.3	Die Zufuhrraten bei Mischinfusionen	30
4.1.4	Das "steady-state"	31
4.1.4.1	Definition und Bedeutung des "steady-state"	31
4.1.4.2	Zeitpunkt des Erreichens des "steady-state"	33
4.1.5	Der Blutglucosespiegel während Kohlenhydratzufuhr	34
4.1.6	Der Blutglucosespiegel nach Infusionsende	36
4.1.7	Die Glucoseausscheidung in den Urin	37

		Seite
4.1.7.1	Physiologische Vorbemerkungen	37
4.1.7.2	Die Glucoseausscheidung bei Kohlenhydrat-infusionen	38
4.1.7.3	Die Glucose-Clearance	38
4.1.8	Die Glucosebilanz	39
4.1.9	Die Verwertung und der Umsatz der Glucose	40
4.1.10	Die Flüssigkeitsbilanz	41
4.1.11	Zusammenfassung	41
4.2	Das Verhalten des Insulins bei Kohlenhydrat-infusionen	42
4.2.1	Vorbemerkungen	42
4.2.1.1	Entdeckung und Struktur des Insulins	42
4.2.1.2	Auslösung der Insulinsekretion	42
4.2.1.3	Regulierung der Insulinsekretion	43
4.2.2	Der Seruminsulinspiegel	44
4.2.2.1	Insulin im Nüchternserum	44
4.2.2.2	Der Insulinspiegel in Ruhe und bei Kohlen-hydratinfusion	45
4.2.2.3	Die wechselseitige Abhängigkeit von Glucose- und Insulinspiegel	47
4.2.3	Die Wirkung des Insulins	49
4.2.4	Der Insulin-Glucose-Quotient	49
4.2.5	Der Abbau des Insulins	50
4.2.6	Diskussion der Ergebnisse einer Versuchs-person (H.Z.13) mit möglichem Prädiabetes	51
4.2.6.1	Stadieneinteilung des Diabetes mellitus	51
4.2.6.2	Diagnostische Wertigkeit der verschiedenen Provokationstests	52
4.2.6.3	Der Blutglucosespiegel	53
4.2.6.4	Der Blutmaltosespiegel	54
4.2.6.5	Der Seruminsulinspiegel	54
4.2.6.6	Die Ausscheidung und die Verwertung der Kohlenhydrate	54
4.2.7	Zusammenfassung	54
4.3	Glucose-Maltose-Infusionen im Vergleich mit Maltoseinfusionen	56

		Seite
4.3.1	Literaturübersicht	56
4.3.2	Der Metabolismus der Maltose	61
4.3.2.1	Die Resorption der Maltose bei oraler Zufuhr	61
4.3.2.2	Der Maltosetransport in die Zellen	62
4.3.2.3	Die alpha-Glucosidase (Maltase)	63
4.3.2.4	Die intrazelluläre Hydrolyse der Maltose	64
4.3.2.5	Die Rolle der Leber im Maltosestoffwechsel	65
4.3.2.6	Versuche mit radioaktiv markierter Maltose	65
4.3.3	Das Verhalten der Kohlenhydrate und des Insulins im Blut	66
4.3.3.1	Der Blutglucosespiegel	66
4.3.3.2	Der Blutmaltosespiegel	67
4.3.3.3	Der Seruminsulinspiegel	67
4.3.4	Die Ausscheidung und die Verwertung der Maltose	71
4.3.4.1	Die Gesamtzuckerausscheidung	71
4.3.4.2	Die Maltoseausscheidung	72
4.3.4.3	Die Glucoseausscheidung bei Maltoseinfusionen	73
4.3.4.4	Die Kohlenhydratausscheidung in Abhängigkeit von der Zeit	76
4.3.4.5	Die Verwertung und der Umsatz der Maltose	77
4.3.4.6	Die Maltose-Clearance	78
4.3.5	Die energetische Bilanz	78
4.3.6	Die Flüssigkeitsbilanz und der osmotische Druck	79
4.3.7	Glucose-Maltose-Infusionen im Vergleich mit Infusionen mit Zuckeraustauschstoffen	81
4.4	Kritische Betrachtung der Bedingungen des vorliegenden Infusionsversuches	83
4.4.1	Die parenterale Ernährung	83
4.4.1.1	Voraussetzungen	83
4.4.1.2	Durchführung	83
4.4.1.3	Gefahren	84
4.4.2	Die Wahl der Infusionsmethode und daraus resultierende Folgen für die Relevanz und den Vergleich	84
4.4.2.1	Der Zufuhrmodus	84
4.4.2.2	Die Infusionsdauer	84

Seite

4.4.2.3 Mögliche Ursachen für abweichende Ergebnisse bei Infusionsversuchen 85
4.4.3 Die Versuchspersonen 85
4.4.4 Die Infusionslösungen 86
4.4.4.1 Die Verträglichkeit der Lösungen 86
4.4.4.2 Die Dosierung 88
4.4.4.3 Der Zusatz von Elektrolyten zu Kohlenhydratlösungen 88
4.4.5 Berechnungsverfahren 88
4.4.6 Die Probengewinnung 91
4.4.7 Laborchemische Bestimmungsverfahren 92
4.4.7.1 Die Maltosebestimmung 92
4.4.7.2 Die Insulinbestimmung 92
4.4.8 Beeinträchtigung der Validität der Insulinwerte 94
4.4.8.1 Allgemeine Faktoren 94
4.4.8.2 Die individuelle Sensitivität 95
4.4.8.3 Die Abhängigkeit des Insulinwertes vom Ort der Blutentnahme 95
4.4.9 Mögliche Modifikationen der Versuchsanordnung 96

5. ZUSAMMENFASSUNG 98

6. TABELLEN 99

7. ABBILDUNGEN 146

8. LITERATURVERZEICHNIS 164

9. LEBENSLAUF 189

1. EINLEITUNG

"Parenterale Ernährung bedeutet die Zufuhr von Nähr- und Baustoffen auf intravenösem Wege in qualitativ verwertbarer Form und quantitativ ausreichender Menge, um den Energie- und Baustoffbedarf unter den verschiedensten Bedingungen sicherzustellen und auftretende Verluste zu kompensieren" (2, S.V).

Der durchschnittliche Kalorienbedarf des Menschen von 30 kcal/kg Körpergewicht und Tag wird bei normaler peroraler Ernährung zu etwa 50 % durch Kohlenhydrate, zu 30 % durch Fett und zu 20 % durch Aminosäuren gedeckt. Die Ernährung kann auf ausschließlich parenteralem Wege erfolgen, wenn sie diese Stoffgruppen umfaßt und daneben weitere Substanzen wie Elektrolyte, Mineralstoffe und Vitamine berücksichtigt. Auch in diesem Fall stellen die Kohlenhydrate quantitativ den wesentlichsten Energielieferanten dar; einige Organe, wie etwa das Zentralnervensystem und die Erythrozytek, sind direkt und insulinunabhängig auf die Versorgung mit Kohlenhydraten, und zwar mit Glucose, angewiesen.

Bei normaler Stoffwechselsituation sind eine hohe Umsatzkapazität und eine Ubiquitäre Verwertung der Glucose (11, 12, 105, 236) bis zu einer Konzentration von 0,5 bis 1,5 g/kg Körpergewicht und Stunde gewährleistet (12, 236). Eine Steigerung der Zufuhrrate führt einerseits zu einem raschen Anstieg des Blutzuckers und damit zu einer Überschreitung der Nierenschwelle von 180 mg Glucose/100 ml (83), andererseits zu einer osmodiuretischen Wirkung der Glucose. Die Intimaverträglichkeit kann bei entsprechender Tropfgeschwindigkeit nur bei Verwendung von 10 bis 20 %igen Lösungen als ausreichend angesehen werden, während bei höheren Konzentrationen (20 bis 50 %ig) die Gefahr von Phlebitiden besteht und ein zentralnervöser Zugang erforderlich wird. Im "Postaggressionszustand" und bei Urämie wird Glucose trotz häufig hoher Insulinspiegel aufgrund der erhöhten Insulinresistenz schlecht verwertet und ein unzureichender proteinsparender Effekt erzielt. Plötzliche Unterbrechung der Glucosezufuhr kann zu einer akuten Hypoglykämie führen (41).

Aus diesem Grunde wurde vielfach der Einsatz von Hexosen und Polyolen wie Fructose, Xylit oder Sorbit empfohlen, die primär

keinen Seruminsulinanstieg veranlassen. Unter Berücksichtigung der üblichen Dosierungsgrenzen von 0,25 g/kg Körpergewicht und Stunde für Fructose, Xylit und Sorbit (11, 12) ergeben sich für die Zuckeraustauschstoffe eine Reihe von Vorzügen, die ihre Anwendung in manchen Fällen - postoperative und posttraumatische Zustände, d.h. solche mit erheblich erhöhter Kohlenhydrattoleranz und Insulinresistenz (12, 194) - sinnvoll erscheinen lassen:

- Verwertung der Zuckeraustauschstoffe bei bestimmten Dosierungen nahezu entsprechend dem Glucoseumsatz (Fructoseverwertung ca. 94 - 98 %) (11, 237, 238)
- Senkung des Blutspiegels der freien Fettsäuren und antiketogene Wirkung: Daraus folgt eine bessere Verwertung der sekundär entstehenden Glucose ohne die Notwendigkeit der exogenen Insulinzufuhr (11, 13, 73, 124, 155, 178, 180, 194)
- Glucosebildung ohne Hyperglykämie (73, 124)
- Drosselung der Gluconeogenese aus Aminosäuren und damit Verminderung der katabolen Stoffwechselsituation d.f.
- keine posttraumatische und postoperative Verwertungsstörung (11)

Andererseits wird die klinische Anwendung der Zuckeraustauschstoffe beschränkt durch:

- Subjektive Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, abdominale Beschwerden und Kopfschmerzen (11, 237)
- Geringe Umsatzkapazität (mit Ausnahme der Fructose) bei Beachtung der Nebenwirkungen (11, 237, 238)
- Beeinträchtigung des Stoffwechsels durch Lactatanstieg (stärkster Lactatbildner ist die Fructose), Harnsäureanstieg und Abnahme von Adenin-Nukleotiden in der Leber bei voller Ausnutzung der Umsatzkapazität (11, 124, 180)
- Hohe renale Ausscheidung (von Gesunden werden 25 % und in der postoperativen Phase zwischen 8 bis 20 % des zugeführten Xylit unverändert renal ausgeschieden) (18, 108) und Kalium-Verluste (69, 181)
- Rasche Umwandlung in Glucose und als solche Umsatz nur unter der Mitwirkung von Insulin; d.h. es liegt doch keine Insulinunabhängigkeit im eigentlichen Sinne vor (48, 85).

Ein Grund für die Prüfung der Anwendungsmöglichkeiten der Galactose bestand in der Unabhängigkeit ihres Metabolismus vom Insulin (110, 112), 175, 178, 189). Trotz einer Verwertung von 83 % (112) kommt es bei intravenöser Applikation jedoch zu erheblichen Glucoseverlusten in den Urin (119) und subjektiven Nebenwirkungen, die denen der Zuckeraustauschstoffe entsprechen (110, 112).

Als mögliche Alternativen zu den bisher verwandten Kohlenhydraten in der parenteralen Ernährung bieten sich die Disaccharide Saccharose, Lactose und Maltose an. Da das Molekulargewicht der Maltose doppelt so hoch ist als jenes der Glucose, kann - bei gleichem osmotischem Druck der Infusionslösung - die doppelte Energiemenge im Vergleich mit den Monosacchariden zugeführt werden, wobei nur halb soviel freies Wasser entsteht.

Für die Verwendung in der parenteralen Ernährung empfiehlt sich aus der Gruppe der Disaccharide lediglich die Maltose, da Saccharose und Lactose nahezu vollständig in den Urin ausgeschieden werden (42, 218).

Seit dem Jahre 1963 wurden eine Vielzahl von Arbeiten veröffentlicht, die Resorption, Umsatz und Metabolismus der Maltose beim Tier und beim Menschen zum Gegenstand hatten (10, 42, 47, 61, 67, 68, 196, 197, 198, 199, 205, 218, 228, 232, 233, 234). Aus den bislang vorliegenden Ergebnisse lassen sich die Charakteristika des Maltosestoffwechsels etwa folgendermaßen skizzieren:

- Der Blutglucosespiegel bleibt unbeeinflußt (60, 61, 71, 196, 197, 218)
- Die freien Fettsäuren und Ketonkörper im Blut werden gesenkt (10, 68, 223, 232 u.a.)
- Maltose passiert die Zellen in Abwesenheit von Insulin und stimuliert nicht die Insulinsekretion (71, 159, 208, 218 , 228 , 232, 234)
- Die Toxicität der Maltose ist gering (61, 68, 230)
- Die Maltose besitzt einen anabolen Effekt (10, 42, 47, 61, 67, 68, 196, 205, 218, 228, 232)

Den Gegenstand der vorliegenden Arbeit stellt das Problem der Maltoseverwertung beim Menschen dar. Aus der Beobachtung, daß einerseits die Verwertung der Maltose, gemessen an jener der

Glucose, relativ gering ist, daß andererseits Insulin die notwendige Voraussetzung einer adäquaten Verstoffwechselung der Glucose ist und dieser Effekt des Insulins nach der Hydrolyse auch der Maltose zugute kommen könnte, ergab sich folgende Fragestellung: Führt vermehrte Insulinsekretion - provoziert durch gleichzeitige parenterale Glucosegabe - zu einer Erhöhung des Maltoseumsatzes?

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Versuchspersonen

Die Untersuchungen wurden an 16 freiwilligen, männlichen Versuchspersonen im Alter von 18 bis 32 Jahren durchgeführt. Alle Probanden befanden sich in einem guten Allgemeinzustand und innerhalb von 100 ± 10 % ihres Idealgewichts (Tab. 1). Die Familienanamnese ergab in allen Fällen keinen Anhalt für eine Stoffwechselkrankheit.

2.2 Versuchsanordnung

2.2.1 Höhe und Dauer der Kohlenhydratzufuhr

Nach einer Fastenperiode von mindestens 12 Stunden tranken die Versuchspersonen zur Steigerung der Diurese eine Stunde vor Versuchsbeginn einen Liter Wasser (Abb. 1) - das entspricht ungefähr der Flüssigkeitsmenge, die während der Infusion durchschnittlich parenteral pro Stunde zugeführt wurde (Tab. 10).

Die Versuche begannen am Morgen um 7 Uhr und, um die Untersuchungen unter exakten einheitlichen Versuchsbedingungen durchzuführen, betrug die Infusionszeit - von 8 Uhr an - 345 Minuten. Da körperliche Belastung und Muskelarbeit die Glucosetoleranz erhöhen sollen (116, 221), wurde darauf geachtet, daß die Probanden Grundumsatzbedingungen einhielten (Abb. 1). Das Rauchen war vor Versuchsbeginn und für die Dauer der Infusion verboten.

In die Cubitalvene eines Armes wurde eine Braunüle (1.0) für die Blutabnahmen, in die Cubitalvene des anderen Armes ein "Butterfly" zur Infusion der Kohlenhydratlösung gelegt:

- 14 Versuchspersonen wurde eine elektrolytfreie 5 %ige Glucoselösung zusammen mit einer 10 %igen Maltoselösung - die beide freundlicherweise von der Firma Fresenius KG, Bad Homburg, zur Verfügung gestellt worden waren - verabreicht. Die Zufuhrrate betrug jeweils 0,5 g/kg Körpergewicht und Stunde über einen Zeitraum von 345 Minuten (Abb. 1). Eine konstante Infusionsgeschwindigkeit wurde durch die Verwendung zweier stufenlos regelbarer Infusionspumpen (Fa. Harvard App. Co Dover, Mass. USA)

gewährleistet, die vor Versuchsbeginn auf die gewünschten Infusionsmengen geeicht worden waren.

- Eine Versuchsperson erhielt oben genannte Lösungen in gleicher Konzentration über 120 Minuten und in den folgenden 225 Minuten nur die Glucoselösung mit einer Zufuhrrate von 0,5 g/kg Körpergewicht und Stunde, da während des Versuches ein technischer Fehler an einer Pumpe die weitere Zufuhr der Maltose unmöglich machte.
- Bei einem weiteren Probanden konnten aus ähnlichen Gründen beide Kohlenhydrate ebenfalls nur über 120 statt 345 Minuten infundiert werden. Die übrigen Versuchsbedingungen wurden unverändert eingehalten.

2.2.2 Blutproben

Die Blutabnahmen erfolgten aus der ungestauten Cubitalvene unmittelbar vor Beginn der Infusion und währenddessen nach 15, 30, 45, 75 Minuten usw., d.h. in 30 minütigen Abständen (Abb. 1). Der Mandrin der Verweilkanüle befand sich während der Blutabnahme in einer sterilen Heparinlösung (1000 J.E./ml, Liquemin^{R}), um die Blutgerinnung in der Kanüle zu verhindern. Die Blutproben wurden sofort weiterverarbeitet bzw. für die weiteren Bestimmungen bei -18°C tiefgefroren. Die letzte Blutabnahme erfolgte nach 375 Minuten, d.h. eine halbe Stunde nach Infusionsende.

Im Blut bzw. Serum wurden Glucose, Maltose (15, 16, 91) und Insulin (102) bestimmt; alle Analysen erfolgten in Form von Doppel- bzw. Dreifachbestimmungen.

2.2.3 Urinproben

Vor Versuchsbeginn entleerten die Versuchspersonen die Blase vollständig. Während der Infusion wurde Urin mittels Spontanmiktionen nach 30, 60, 90 Minuten und weiter in halbstündigen Zeitabständen gewonnen. Bei

- 10 Versuchspersonen (U.G.(3), K.H.(4), M.K.(5), W.K.(6), W.L.(7), C.M.(8), W.S.(10), H.W.(12), A.M.(14), J.S.(16) wurde der Urin bis zu 15 Minuten nach Infusionsende (360. Minute) gesammelt, bei

- einer Versuchsperson (S.H.(15)) bis zu 30 Minuten (390. Minute) und bei
- 5 Versuchspersonen (K.B.(1), L.F.(2), M.M.(9), B.S.(11), H.Z.(13)) bis zu 20 Stunden nach Versuchsende (Tab.15, Abb.10). Die Probanden haben dazu in recht regelmäßigen Abständen nach Beendigung der Infusion weiter Urin gesammelt und ihn am folgenden Morgen - die Urinproben wurden kühl (4°C) aufbewahrt - zur sofortigen Weiterverarbeitung ins Labor gebracht. Die Versuchspersonen unterlagen in der Zeit der Urinsammlung nach Infusionsende keinen diätetischen oder sonstigen Vorschriften.

Aufgrund der großen zugeführten Flüssigkeitsmenge - durchschnittlich ca. 6 Liter in 345 Minuten (Tab. 10) - war fast immer eine Spontanmiktion möglich. In den wenigen Fällen, in denen die Miktion zum vorgesehenen Zeitpunkt nicht erfolgte, wurde die Urinsammelperiode auf insgesamt eine Stunde bis zur nächsten Miktion verlängert. Von einer Blasenkatheterisierung wurde grundsätzlich abgesehen.

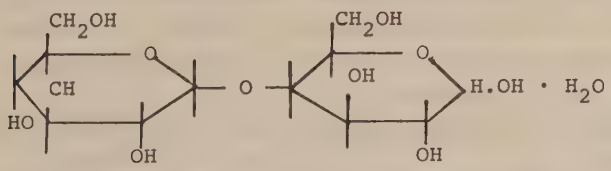
Die gewonnenen Urinvolumina wurden gemessen und sofort weiterverarbeitet bzw. bei -18°C tiefgefroren.

Es wurden im Urin Glucose und Maltose bestimmt.

2.3 Verwandtes Material und angewandte Methoden

2.3.1 Infusionslösungen

Maltose ist ein natürlich vorkommendes, reduzierendes Disaccharid in Form eines ungeordneten weißen Pulvers mit einem Schmelzpunkt bei 118 bis 121°C und der Summenformel: $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$.



4-O-alpha-D-Glucopyranolyl-D-Glucose-Monohydrat

Die Maltose enthält ein Molekül Kristallwasser, das bei der Spaltung in zwei Glucosemoleküle frei wird.
Bei der Herstellung gewinnt man ein Maltose-Monohydrat, das mit wechselnden Mengen von Oligosacchariden (hauptsächlich mit Maltotriose) verunreinigt sein kann, jedoch frei von Protein und Salzen ist. Maltose wird zur Fertigung der Lösungen in destilliertem Wasser gelöst.

Das pH der verwendeten 10 %igen Lösungen beträgt 4,5 bis 6,5; sie waren zudem blutisoton, steril, elektrolyt- und pyrogenfrei. Der osmotische Druck der Lösung entspricht dem einer 5 %igen Glucoselösung, jedoch ist die Viskosität der Maltoselösung doppelt so hoch. (Die für die Versuche verwandten Maltoselösungen wurden in früheren Versuchsreihen regelmäßig auf ihren Glucosegehalt hin überprüft; der Prozentsatz der Verunreinigung mit Glucose betrug bei allen Kontrollen weniger als 1 %. Die genaue Analyse der Maltoselösung ergab einen Gehalt von 98,5 % Maltose, 0,3 % Glucose sowie 1,2 % Maltotriose und Oligosaccharide (99)).

Zusammen mit der Maltoselösung wurde eine 5 %ige Glucoselösung infundiert, die ebenfalls blutisoton, elektrolyt- und pyrogenfrei und steril war. Die Lösungen wurden von der Fresenius KG Bad Homburg zur Verfügung gestellt.

2.3.2 Biochemische Grundlagen

Im Vordergrund der quantitativen Erfassung von Monosacchariden stehen heute die spezifischen enzymatischen Nachweise.

Die Bestimmung der Glucose nach der Hexokinase-Methode hat folgenden biochemischen Hintergrund:
Glucose wird nach Phosphorylierung mit dem Enzym Hexokinase (HK) und ATP bei pH 7,6 zu Glucose-6-Phosphat übergeführt und dann durch die Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (GGP-DH) in Gegenwart von NADP zu 6-Phospho-Gluconsäure oxidiert. NADP wird dabei zu $NADPH_2$ reduziert, das im Photometer bei Hg 340 nm oder Hg 366 nm gemessen werden kann. 2 Mol $NADPH_2$ entsprechen dabei 2 Mol Glucose bzw. 1 Mol Maltose.

(1) Glucose + ATP $\xrightarrow{HK}$ Glucose-6-Phosphat + ATP

(2) Glucose-6-Phosphat + $NADP^+$ $\xrightarrow{G6P\text{-}DH}$ Gluconat-6-Phosphat + + NADPH + H

Die Messung der Maltose in Blut und Urin erfolgt über die enzymatische Spaltung der Maltose durch die alpha-Glucosidase in zwei Glucose-Moleküle und nachfolgende Messung der Glucose wie oben beschrieben. Zu diesem Zweck gibt es seit 1970 eine Methode aus der Lebensmittelchemie (16), die modifiziert und auf ihre Anwendbarkeit hin überprüft wurde. Diese Methode ist gut praktikabel, von hoher Präzision und kommt mit kleinen Probevolumina aus. Das Verfahren kann sowohl bei Blut-, als auch bei Plasma- oder Urinproben angewendet werden.

Das Enzym 1,4-alpha-Glucosidase (Maltase) hydrolysiert ausschließlich alpha-glykosidische Bindungen der Glucose und hat ein pH-Optimum bei 6.6 bis 6.8. Es sind fünf Formen der alpha-Glucosidase bekannt, die alle Maltose als Substrat umsetzen, sich aber bezüglich ihrer Substratspezifität unterscheiden. Drei der fünf Maltasetypen besitzen zusätzlich Saccharaseaktivität.
Das Prinzip der Reaktion ist folgendes:

(1) Spaltung bei pH 6.6

$$\text{Maltose} + H_2O \xrightarrow{\text{alpha-Glucosidase}} 2\ \text{Glucose-Moleküle}$$

(2) Die gebildete Glucose wird, wie oben angegeben, bei pH 7.6 phosphoryliert.

$$\text{Glucose} + \text{ATP} \xrightarrow{\text{HK}} \text{Glucose-6-Phosphat} + \text{ATP}$$

(3)
$$\text{Glucose-6-Phosphat} + \text{NADP}^+ \xrightarrow{\text{G6P-DH}} \text{Gluconat-6-Phosphat} + \text{NADPH} + \text{H}$$

Die während der Reaktion gebildete NADPH-Menge ist der halben Maltosemenge äquivalent.

Insulin wird radioimmunologisch nach einer von der Firma Boehringer, Mannheim, modifizierten Methode von Hales und Randle (92) bestimmt.

2.3.3 Reagentien

- 0.33 normale Perchlorsäure } zur Enteiweißung des Vollblutes
  normale Perchlorsäure }
- 2 normale Kaliumlauge zur Neutralisierung

- Natriumacetatpuffer: 0,1 mol/l, ph 6,6
  (0,68 g Natriumacetat · 3 H_2O in 40 ml bidest. Wasser lösen, mit ca. 0,5 ml Essigsäure (0,1 mol/l) auf pH 6,6 einstellen und mit bidest. Wasser auf 50 ml auffüllen. Die Lösung ist bei +4° C mindestens 4 Wochen haltbar.)
- alpha-Glucosidase von der Fa. Boehringer, Mannheim, Bestellnummer 15018
  (5 mg/ml Suspension; unverdünnt verwendet)
- Insulin-Radioimmunassay mit Insulin-Jod-125 von der Fa. Boehringer, Mannheim, Bestellnummer 10600
- Aqua bidestillata
- Hexokinase-Methode zur Glucosebestimmung von der Fa. Boehringer, Mannheim, Bestellnummer 15931 mit folgenden Reagentien:
  Triäthanolamin-Puffer
  (Triäthanolamin, 0,75 mol/l, pH 7,6; 14,0 g Triäthanolamin-Hydrochlorid und 0,25 g $MgSO_4$ · 7 H_2O in 80 ml bidest. Wasser lösen, mit ca. 5 ml NaOH (5 mol/l) auf pH 7,6 einstellen und mit bidest. Wasser auf 100 ml auffüllen. Der Puffer ist bei +4° C mindestens 4 Wochen haltbar.)
  Nicotin-Adenin-Dinucleotidphosphat-Lösung, NADP
  (ca. 11,5 mmol/l; 60 mg NADP-Na_2H mit 6 ml bidest. Wasser lösen. Die Lösung ist bei +4° C mindestens 4 Wochen haltbar.)
  Adenosin-5-Triphosphat-Lösung, ATP
  (ca. 81 mmol/l; 300 mg ATP-Na_2H_2 und 300 mg $HaHCO_3$ mit 6 ml Wasser lösen. Die Lösung ist bei +4° C mindestens 4 Wochen haltbar.)
  Hexokinase/Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase, HK/G6P-DH
  (2 mg HK/ml; 1 mg G6P-DH/ml; die Suspension wird unverdünnt verwendet und ist bei +4° C mindestens 1 Jahr haltbar.)

2.3.4 Bestimmungsmethoden

2.3.4.1 Glucosebestimmung im Blut

Aus Vollblut werden mit der Mikropipette 0,1 ml Blut gewonnen und mit 1 ml 0,33 n Perchlorsäure zur Enteiweißung und damit Inaktivierung der Glucose-spaltenden Enzyme vermischt. Es folgt eine 20minütige Zentrifugation bei einer Temperatur von 20° C

und einer Geschwindigkeit von 3500 Umdrehungen/Minute. 0,2 ml des gewonnenen Überstandes werden mit 2,5 ml Triäthanolaminpuffer $MgSO_4$, 0,1 ml ATP und 0,1 ml NADP in einer Photometerglasküvette von 1 cm Schichtdicke angesetzt und vermischt. Mit einem Filter der Wellenlänge Hg 365 nm wird gegen Luft bei Zimmertemperatur die Extinktion E_1 gemessen. Nach Zugabe von 0,02 ml Hexokinase/G6P-DH wird mit einem Plastikspatel gemischt und der Stillstand der Reaktion abgewartet (ca. 10 Minuten). Danach wird der Wert E_2 vom Photometer abgelesen.

2.3.4.2 Gesamtzuckerbestimmung im Blut

Dazu werden als erstes 2 ml des gewonnenen Nativblutes mit 2 ml 1 n Perchlorsäure vermischt. Wieder wird 20 Minuten lang bei oben genannten Bedingungen zentrifugiert. 2 ml Überstand aus dem Zentrifugat werden zur Neutralisierung mit 0,35 ml 2 n Kaliumlauge zusammengebracht und das Gemisch 5 Minuten bei -10° C zentrifugiert. 0,1 ml des Überstandes werden zur Volumenvergrößerung mit 0,5 ml Aqua bidest. vermischt und dann folgender Ansatz hergestellt:

- 0,5 ml Natriumacetatpuffer
- 0,05 ml alpha-Glucosidase
- 0,5 ml Überstand aus dem verdünnten Gemisch.

Die alpha-Glucosidase benötigt für die Spaltung der Maltose in zwei Glucosemoleküle eine Reaktionszeit von ca. 30 Minuten. Nach Ablauf dieser Zeit wird das Gemisch für 5 Minuten bei 60° C inkubiert, um das Enzym zu denaturieren. Nach erneuter Zentrifugation (3500 Umdr./Min., 20° C) für 5 Minuten, werden 0,2 ml des Überstandes für den Hexokinase-Ansatz verwendet. Der weitere Ablauf der Bestimmung verläuft dann wie bei der Glucosebestimmung, d.h. man erhält photometrisch die Extinktionen E_1 und E_2.

2.3.4.3 Glucosebestimmung im Urin

Nach Messung der insgesamt gelassenen Urinmenge werden vom Nüchternurin 1 ml mit 9 ml Aqua bidest. (1 : 10 v/v) vermischt, während der Infusion werden wegen der zu erwartenden höheren Zuckerkonzentration Verdünnungen von 1 : 100 (v/v) verwandt.

- 0,2 ml des Gemisches werden wiederum mit
- 2,5 ml Hexokinasepuffer
- 0,1 ml ATP und
- 0,1 ml NADP versetzt, dann folgt die Extinktionsmessung im Photometer wie oben beschrieben.

Die Verdünnung des Urins im Verhältnis 1 : 10 bzw. 1 : 100 war notwendig, da die Reaktion nur in bestimmten Konzentrationsbereichen signifikante Ergebnisse zeigt.

2.3.4.4 Gesamtzuckerbestimmung im Urin

- 0,5 ml der Urinverdünnungen 1 : 10 bzw. 1 : 100 (v/v) zusammen mit
- 0,5 ml Natriumacetatpuffer und
- 0,5 ml alpha-Glucosidase kommen zum Ansatz. Die Reaktionszeit des Enzyms von ca. 30 Minuten wird abgewartet und die alpha-Glucosidase sodann im Wasserbad bei ca. 60° C für die Dauer von 5 Minuten denaturiert. In der Zentrifuge wird bei 20° C ein Überstand abzentrifugiert, von dem man 0,2 ml nach der oben beschriebenen Methode im Photometer auf die Zuckerkonzentration hin überprüft.

2.3.4.5 Insulinbestimmung im Serum

Der Bestimmungsansatz (Fa. Boehringer, Mannheim) enthält
- fünf lyophilisierte Insulinstandards mit ansteigender Insulinkonzentration, mit deren Hilfe eine Eichkurve erstellt wird.
- ein Kontrollserum mit bekannter Insulinkonzentration dient der Qualitätskontrolle.
- eine Flasche mit pulverförmigem Insulin-Jod-125, das durch Zugabe von Aqua bidest. gelöst wird.
- eine beliebige Anzahl von Leerwert-, Standard- und Probegläschen, die, mit Ausnahme der Leerwertgläschen, mit Insulin-Antikörpern beschichtet sind.

Die Standards bestehen aus Humaninsulin, das in Humanserum lyophilisiert wurde, mit steigenden Insulinkonzentrationen im Bereich von 10 bis 300 µE/ml und 40 mM Phosphatpuffer. Die Gesamtradioaktivität des 125 J-Insulin beträgt ca. 6 µCi. Das

Prinzip der Methode beruht darauf, daß eine der Insulinmenge umgekehrt proportionale Konzentration des 125 J-Insulin an der Innenwand eines Gläschens gebunden wird. Die Zahl der Aktivitäten wird nach einer Inkubationszeit von 15 bis 19 Stunden in einem Zählgerät für Gamma-Strahlen gemessen. Es wurden von jeder Probe Doppelbestimmungen durchgeführt und alle Gläschen im "Gamma-Counter" einem zweimaligen Durchlauf unterzogen.

2.3.5 Berechnungen und statistische Ergebnisse

2.3.5.1 Glucosekonzentration im Blut

Die Konzentrationen (c) der Kohlenhydrate im Blut und im Urin errechnen sich aus der allgemein gültigen Formel für den optischen Test:

$$c = \frac{V \cdot MG}{\varepsilon \cdot d \cdot v \cdot 1000} \cdot \Delta E \ (g/l), \text{ wobei gilt}$$

V = Testvolumen (ml)

v = Probevolumen (ml)

MG = Molekulargewicht der zu bestimmenden Substanz

d = Schichtdicke (cm)

E = Extinktionskoeffizient von HADPH bei Hg 365 nm

$= 3{,}5 \ (l \cdot mmol^{-1} \cdot cm^{-1})$

Hieraus folgt bei Berücksichtigung der verschiedenen Verdünnungsfaktoren für die Berechnung der Glucosekonzentration im Blut die Formel:

$c_{Glucose} = \Delta E \cdot 815 \ (mg/100 \ ml)$

2.3.5.2 Gesamtzuckerkonzentration im Blut

Diese ergibt sich aus der im Blut befindlichen Maltose nach Spaltung in zwei Glucosemoleküle zusammen mit der vorher vorhandenen Blutglucosekonzentration. Ebenfalls unter Berücksichtigung der Verdünnungsfaktoren errechnet sich die Gesamtzuckerkonzentration aus:

$c_{Gesamtzucker} = \Delta E \cdot 159 \cdot 14{,}1 \ (mg/100 \ ml)$

2.3.5.3 Maltosekonzentration im Blut

Nach Bildung der Differenz aus Gesamtzucker- und Glucosekonzentration kann man die Höhe der Maltose im Blut bestimmen:

$c_{Maltose} = (c_{Gesamtzucker} - c_{Glucose}) \cdot 0{,}95$

Die Einführung eines Korrekturfaktors (0,95) ist notwendig, da bei der Spaltung der Maltose ein Molekül Wasser gebunden wird, d.h. daß ein Molekül Maltose leichter ist als zwei Moleküle Glucose:

$$1 \text{ Mol Maltose} + 1 \text{ Mol } H_2O \xrightleftharpoons{\text{alpha-Glucosidase}} 2 \text{ Mol Glucose}$$

2.3.5.4 Glucosekonzentration im Urin

Wieder gilt die oben genannte Formel für den optischen Test, und nach Einführung des molaren Extinktionskoeffizienten für die Wellenlänge Hg 365 nm erhält man:

$c_{Glucose\ im\ Urin} = \Delta E \cdot 75{,}2 \cdot$ Verdünnung 10 bzw. 100 (mg/100 ml)

2.3.5.5 Gesamtzuckerkonzentration im Urin

$c_{Gesamtzucker\ im\ Urin} = \Delta E \cdot 159 \cdot$ Verdünnung 10 bzw. 100 (mg/100 ml)

2.3.5.6 Maltosekonzentration im Urin

Die Konzentration der Maltose errechnet sich analog der Blutmaltose aus der Differenz von

$c_{Maltose} = (c_{Gesamtzucker} - c_{Glucose}) \cdot 0{,}95$ (mg/ml)

Mit Hilfe der bekannten Urinmenge ist es möglich, die Konzentrationen in Gramm umzurechnen und so die Ausscheidungsmenge anzugeben.

2.3.5.7 Insulinkonzentration im Serum

Aus den in Doppelbestimmungen und zwei "Zähl"-Durchläufen gewonnenen Impulsraten (ipm/imp) wird für jede Probe der Mittelwert gebildet und von diesem der Leerwert eines Gläschens abgezogen. Mit Hilfe der Eichkurve ist es möglich, die Insulinkonzentration (µU/ml) festzulegen.

2.3.5.8 Statistische Berechnungen

In allen den Fällen, in denen es möglich war, wurde das arithmetische Mittel ($\bar{x}$) errechnet, dazu die Standardabweichung (s) nach der Formel:

$s = \sqrt{\frac{E(x_n - x)^2}{N-1}}$ und der Variationskoeffizient ($s/\bar{x}$).

Mit Hilfe eines Rechencomputers (Model 9830 A Hewlett Packard) wurde der Versuch einer Korrelationsanalyse über die Zeit $t_1 - t_{14}$ (wobei t_1 der Probengewinnung nach 15 Minuten entspricht usw.) unternommen mit den Insulinwerten zu den Zeitpunkten $t_1 - t_{14}$ als abhängige Variable und der Blutglucose, Blutmaltose und der Glucose bzw. Maltose im Urin zu den Zeitpunkten $t_1 - t_{14}$ als unabhängige Variable 1 bis 4 (Tab. 32). Die multiple Korrelation wurde in diesem Zusammenhang ebenfalls berechnet (Tab. 33).

Zu dem statistisch-mathematischen Teil dieser Arbeit gehört die Approximation der Blutglucose- und Blutmaltosekurve an eine mathematische Formel (Tab. 30, 31; Abb. 18). Die graphische Darstellung der Werte aus der Versuchsreihe in einem Kartesischen Koordinatensystem läßt (aufgrund der Steigung) auf eine Exponentialfunktion schließen. Zur expliziten Darstellung der Blutkonzentrationen in Abhängigkeit von der Zeit wählt man T als abhängige Variable und setzt die allgemeinste Form der Exponentialgleichung an. Dabei muß es sich aufgrund der Ableitung bei $f(T_1)$ um eine zusammengesetzte, bei $f(T_2)$ um eine reine e-Funktion handeln. Durch Einsetzen der Versuchswerte lassen sich die konstanten Glieder bestimmen. Auf diesem Wege erhält man:

$f(T_1) = 130\ (T + (T - 0{,}15) \cdot e^{-0{,}6\ T^2}$

$f(T_2) = 306 - 280 \cdot e^{-0{,}626\ T}$.

3. ERGEBNISSE

3.1 Verträglichkeit

Die gemeinsame Zufuhr von Glucose und Maltose in einer Konzentration von jeweils 0,5 g/kg Körpergewicht und Stunde wurde von den Versuchspersonen sehr gut vertragen. Es kam während der sechsstündigen Infusionen zu keinen Phlebitiden und subjektiven Nebenwirkungen wie Übelkeit oder Kopfschmerzen.

Im folgenden werden 12 Versuchspersonen für die Auswertung der Ergebnisse herangezogen, das Verhalten der Kohlenhydrate bei den vier übrigen Versuchspersonen wird im Anschluß daran getrennt betrachtet (3.4).

3.2 Ergebnisse im Blut bzw. Serum

3.2.1 Glucose

Der Nüchternblutzuckerspiegel beträgt 88,6 $\pm$ 8,4 mg/100 ml (Tab. 3, Abb. 2). In den ersten zwei Stunden kommt es initial zu einem kontinuierlichen Anstieg der Blutglucose, der deutlich höher liegt, als der sich nach 165 Minuten nach einem ebenfalls kontinuierlichen, aber vergleichsweise langsameren Abfall einstellende Spiegel, der dann für den Rest des Versuches nahezu konstant blieb.

Der höchste Glucosewert wird im Durchschnitt zur 75. Infusionsminute erreicht und beträgt 186,2 $\pm$ 26,2 mg/100 ml; betrachtet man die Ergebnisse aller 12 Versuchspersonen, so findet man das Maximum überwiegend zwischen der 45. bis 75. Minute mit einem niedrigsten Wert von 164,6 mg/100 ml (L.F.(2)) und einem höchsten erreichten Wert von 231,5 mg/100 ml (H.W.(12)) (Tab. 3, Abb. 2).

Die Mittelwerte im "steady-state", das frühestens 135 Minuten nach Infusionsbeginn erreicht wurde, lagen bei 129,1 $\pm$ 17 mg/100 ml (Tab. 4), d.h. der Verlauf des Glucosespiegels ist, wie schon oben erwähnt, von der 165. Minute an nahezu konstant (Abb. 2). Zum Zeitpunkt des maximalen Glucosewertes liegt der Spiegel um ca. 120 % über dem Nüchternwert, im "steady-state" noch um 50 % darüber und eine halbe Stunde nach Infusionsende jedoch um 21 %

unter dem Nüchternblutzuckerwert. Der absolute Spiegel beträgt zu diesem Zeitpunkt - eine halbe Stunde nach Beendigung der Infusion - 70,0 ± 13,3 mg/100 ml. Der niedrigste, von zwei Probanden (U.G.(3), W.K.(6)) erreichte Wert nach Ende der Infusion lag bei 57 mg/100 ml, wobei in beiden Fällen die Werte vor Versuchsbeginn im Normalbereich zu finden waren (Tab. 3).

Betrachtet man die Glucosekurven der 12 Versuchspersonen im Hinblick auf die Abweichung ihrer jeweiligen Blutglucosewerte von der Durchschnittskurve (mittlerer Variationskoeffizient $s/\bar{x} = 0,15$), so findet man drei Probanden (C.M.(8), W.S.(10), H.W.(12)), deren Blutglucosespiegel zum überwiegenden Teil der Messungen 10 % über dem Durchschnitt liegen und zwei Probanden (L.F.(2), W.K.(6)), die um 10 % unter dem gemessenen Durchschnitt liegen.

Abb. 3 schlüsselt die Versuchspersonen in zwei Gruppen auf: Es wird das Verhältnis des Glucosespiegels der 315. Minute zur 345. Minute betrachtet, d.h. ob es nach der 315. Infusionsminute noch einmal zu einem Anstieg der Blutglucose oder bereits zu einem Abfall dieses Wertes kommt. Bei fünf Versuchspersonen (K.B.(1), L.F.(2), W.L.(7), C.M.(8), W.S.(10)) steigt die Blutglucose noch einmal an bzw. bleibt auf dem bisherigen Niveau; die Durchschnittskurve dieser fünf Probanden liegt auch deutlich über dem Spiegel derer, bei denen zur 345. Minute bereits ein Abfall der Blutglucose erfolgte und nicht erst nach dem Absetzen der Infusion.

In Tab. 4 sind die Mittelwerte der Glucose jeder einzelnen Versuchsperson nach dem Erreichen konstanter Blutspiegel dargestellt.

3.2.2 Maltose

Vor Beginn der Infusion fand sich keine Maltose im peripheren Blut. Bereits nach 15minütiger Infusion ist der Spiegel auf 73,9 ± 17,2 mg/100 ml angestiegen und erhöht sich weiter bis zur 45. Minute (Tab. 3). Dann steigt der Blutmaltosespiegel exponential in Form einer e-Funktion $\ln_e$ kontinuierlich bis zur 270. Minute, um von da an im annähernden "steady-state" Werte von durchschnittlich 300,6 ± 17,7 mg/100 ml zu erreichen (Tab. 5). Der früheste Zeitpunkt für ein "steady-state" liegt bei der 225. Minute (W.K.(6), B.S.(11)).

Aus dem Kurvenverlauf der zwölf Probanden zeichnet sich ein Maximum der Blutglucose zur 315. Minute mit einem Wert von 300,7 ± 23,0 mg/100 ml ab (Tab. 3, Abb. 2). Der Zeitpunkt des maximalen Spiegels schwankt überwiegend zwischen der 285. und 345. Minute und der maximal erreichte Wert umfaßt einen Bereich von 280,9 mg/100 ml (W.K.(6)) bis 353,6 mg/100 ml (M.M.(9)), (Tab. 3).

Der Maltosespiegel sinkt eine halbe Stunde nach Infusionsende vom Maximalwert (100 %) um ca. 30 % auf 217,1 ± 26,1 mg/100 ml ab. Der höchste Wert nach Versuchsende beträgt beim Probanden K.H.(4) 264,5 mg/100 ml und der niedrigste 191,3 mg/100 ml (H.W.(12)).

Eine Abweichung von 10 % über die Durchschnittswerte der Blutmaltose - der Variationskoeffizient beträgt im Durchschnitt 0,12 - in mehr als der Hälfte der Werte zeigen zwei Probanden (U.G.(3), M.K.(5)); ebenfalls zwei Versuchspersonen (K.B.(1), H.W.(12)) liegen mit dem größten Teil ihrer Blutmaltosekonzentrationen 10 % unter dem Durchschnitt. Keiner dieser vier Versuchspersonen ist mit den fünf Probanden identisch, die um 10 % von der Glucose-Durchschnittskurve abwichen.

Betrachtet man die Ergebnisse im Hinblick auf ein Ansteigen bzw. Abfallen der Maltosewerte nach der 315. Minute, so findet man sieben Versuchspersonen (K.B.(1), L.F.(2), U.G.(3), M.K.(5), W.K.(6), W.L.(7), M.M.(9)), deren Werte noch einmal ansteigen und fünf (K.H.(4), C.M.(8), W.S.(10), B.S.(11), H.W.(12)), deren Kurve gering niedriger ist als die Durchschnittskurve (Abb. 3). Diese Ergebnisse erlauben Rückschlüsse auf das Erreichen eines "steady-state".

3.2.3 Insulin

Die Schwankungsbreite der Insulinspiegel der zwölf Versuchspersonen ist größer als die der Kohlenhydratspiegel (Tab. 21). Stellt man dennoch die Durchschnittskurve auf - Variationskoeffizient 0,39 -, so liegt der Nüchternwert bei 28,7 ± 8,6 µU/ml Insulin (Tab. 21, Abb. 2). Der Maximalwert beträgt 88,9 ± 35,7 U/ml und wird nach der 135. Minute der Infusion erreicht. Nach Beendigung des Versuches fällt die Kurve innerhalb einer halben Stunde auf 41,5 ± 12,7 µU/ml Insulin ab.

Trotz großer individueller Schwankungsbreite kann man grundsätzlich ein sofortiges Ansteigen des Insulinspiegels und insgesamt sogar einen Anstieg auf das dreifache des Nüchternspiegels feststellen. Verdeutlicht wird diese Tatsache durch die Abb. 2, die die Änderung über einen großen Zeitraum darstellt.

Tab. 22 und Abb. 6 geben Auskunft über den Insulin-Glucose- bzw. den "Insulin-Maltose-Quotienten", der im Durchschnitt nach der 195. bzw. 225. Minute 0,535 bzw. 0,214 beträgt.

3.3 Ergebnisse im Urin

3.3.1 Qualitative Bilanz

3.3.1.1 Glucose

Die halbstündig gemessene Gesamtausscheidung der Glucose in den Urin ist der Abb. 7 und Tab. 8 zu entnehmen. Die durchschnittliche Glucoseausscheidung im Nüchternurin (Tab. 7) betrug 11,6 mg/100 ml bzw. 16 mg bei einer durchschnittlichen Nüchternausscheidung von 138 ml (Tab. 14), die allerdings großen individuellen Schwankungen unterlag. Dieser Wert von 11,6 mg/100 ml entspricht - unter Berücksichtigung der höheren Glucosurie nach einer verstärkten Konzentrierung des Urins in der Nacht - der physiologischen Glucosurie, die von Renschler (173) mit etwa 75 mg/Tag bzw. 5 mg/100 ml angegeben wurde. Haslbeck, Bachmann und Mehnert geben Glucosekonzentrationen im Spontanurin von 7 (3 bis 12) mg/100 ml an (99).

Abb. 7 verdeutlicht, daß die Glucoseausscheidung den Blutspiegeln folgt und während des initialen Gipfels im Blut auch im Urin höher ist als im weiteren Versuchsverlauf. Nachdem nach 165 Minuten ein konstanter Blutspiegel der Glucose erreicht war, weist die Glucosurie nur noch geringe Schwankungen innerhalb der halbstündigen Meßperioden auf. Die Ausscheidung variiert nach Erreichung des "steady-state" im Blut zwischen 1 bis 2 g Glucose/30 Minuten.

Die Gesamtausscheidung der Kohlenhydrate (mg/kg Körpergewicht und Stunde) ist in Tab. 11 für jeden Probanden wiedergegeben und zeigt einen Mittelwert $\bar{x}$ von 50,8 mg Glucose/kg Körpergewicht und Stunde. Bei einem Vergleich mit der Glucoseausscheidung nach erfolgtem

Gleichgewicht von Zufuhr, Plasmaspiegel und Ausscheidung (Tab. 12) bemerkt man, daß die Glucosurie geringfügig abgenommen hat, der Mittelwert $\bar{x}$ beträgt nun 48,3 mg Glucose/kg Körpergewicht und Stunde.

Tab. 13 zeigt die prozentuale Verwertung der Glucose in Abhängigkeit von der Zufuhrmenge für jede einzelne Versuchsperson. Unter "Verwertung" wird hier die Differenz zwischen Zufuhr und Ausscheidung verstanden, d.h. die im Körper zurückbehaltene Glucosemenge.

Wie bereits oben erwähnt, ist die Glucosurie in den ersten Stunden der Infusion, d.h. während des initialen hohen Blutzuckerspiegels, am höchsten. Mit dem Auftreten eines "steady-state" im Blut stellt sich ein Gleichgewicht zwischen dem Plasmaspiegel und der Ausscheidung der Glucose ein, wobei letztere immer noch beträchtliche Werte erreicht (Tab. 8, Abb. 7). Tab. 6 stellt die Beziehung von Blutspiegel, Ausscheidung und Umsatz nach erfolgtem Gleichgewicht dar, wobei "Umsatz" hier die Differenz von Zufuhr und Ausscheidung im Gleichgewicht bedeutet. Die Verwertung der Glucose in dieser Versuchsreihe beträgt 89,4 $\pm$ 4,0 % (Tab. 13), der Umsatz im "steady-state" 451,7 $\pm$ 19,3 mg/kg Körpergewicht und Stunde (Tab. 6).

Eine weitere Möglichkeit, Aussagen über Ausscheidung und Verwertung zu machen, besteht in der Berechnung der totalen Clearance. Nach Dost (50) erfaßt man damit die vollständige Elimination eines Stoffes aus dem Plasma, und zwar sowohl durch die Niere, als auch mit Hilfe aller anderen Organe des Körpers. Für die Bestimmung der totalen Clearance bei Dauerinfusionen, bei denen nach einer gewissen Zeit das Erreichen eines konstanten Blutspiegels gewährleistet ist, nimmt Dost (50) als Voraussetzung an, daß bei Einstellung dieses "steady-state" die Einfuhrgeschwindigkeit gleich der Ausfuhrgeschwindigkeit ist. Die Ausfuhrgeschwindigkeit ist definiert als das Produkt von Clearance und Blutspiegel im Gleichgewichtszustand zwischen Einfuhr und Ausfuhr. Daraus ergibt sich folgende Berechnungsmöglichkeit:

$$\text{Clearance}_{tot} = \frac{\text{Zufuhrgeschwindigkeit (mg/kg Körpergewicht u. Minute)}}{\text{Plasmaspiegel (mg/100 ml)}}$$

Mit Hilfe dieser Formel errechnet sich für die Glucose ein Wert von 6,5 ml/kg Körpergewicht und Minute.

Die Gesamtausscheidung der Glucose in der sechsstündigen Sammelperiode beträgt durchschnittlich 21,8 ± 9,1 g, das entspricht 10,6 % der insgesamt zugeführten Glucosemenge von 202,9 ± 14,8 g (100 %) (Tab. 8, 9).

Tab. 10 und Abb. 8 zeigen die Ausscheidungen (g) bzw. (%) im Verhältnis zur insgesamt bis zum jeweils betrachteten Zeitpunkt x zugeführten Menge Glucose (g) bzw. (100 %). Von der 90. Minute an werden bei den halbstündig erfolgenden Bestimmungen der Glucose im Urin konstant etwa 10 bis 11 % der dem Körper zugeführten Menge (100 %) ausgeschieden, d.h. eine Langzeitinfusion ändert nichts am Prozentsatz der ausgeschiedenen Glucose. Dagegen zeigt die Ausscheidung im Verhältnis zur halbstündig erhaltenen Infusionsmenge von durchschnittlich 17,6 g Glucose/30 Minuten (100 %) (Tab. 10, Abb. 9) einen deutlichen Höhepunkt, der mit den maximalen Glucosewerten im Blut zusammenfällt. Im weiteren Verlauf des Versuches werden 9 bis 10 % der zugeführten 17,6 g Glucose in einer halben Stunde ausgeschieden.

Von den insgesamt durchschnittlich zugeführten 405,9 g Kohlenhydrat (Tab. 2) werden nach sechs Stunden 5,4 % in Form von Glucose, 18,6 % in Form der Maltose und 25,0 % beider Zucker im Urin wiedergefunden. Ein Zusammenhang zwischen der basalen Glucosurie und der Glucoseausscheidung nach Infusionsende ist nicht erkennbar.

3.3.1.2 Maltose

Bei keiner Versuchsperson läßt sich im Nüchternurin Maltose nachweisen. Mit Beginn der Infusion kommt es bereits nach 15 Minuten zu einer meßbaren Maltosurie von 0,35 ± 0,22 g (Tab. 8). Zwischen der 60. und 90. Infusionsminute kann man einen Anstieg der Maltoseausscheidung beobachten, die bis zu einem maximalen Wert von 9,6 ± 3,3 g Maltose zwischen der 240. und 270. Minute proportional zum Blutmaltosespiegel weiter zunimmt und dann langsam abfällt (Tab. 8, Abb. 7). Zum gleichen Zeitpunkt (270. Minute) wird im Blut das "steady-state" des Maltosespiegels erreicht. Der Variationskoeffizient $s/\bar{x}$ beträgt im Durchschnitt 0,38.

Die Gesamtausscheidung innerhalb der sechsstündigen Sammelperiode erreicht 75,5 ± 9,5 g Maltose (Tab. 8), d.h. von den durchschnitt-

lich 202,9 g Maltose (Tab. 2), die zugeführt wurden, werden 127,4 g im Körper zurückbehalten. Das entspricht einem Prozentsatz von 62,7 %; es werden also 37,3 % wieder in Form der Maltose mit dem Urin ausgeschieden (Tab. 9).

Ein Vergleich der Tabellen 11 und 12 verdeutlicht, daß die Maltosurie nach Erreichen des "staedy-state" im Blut um 40,9 % höher liegt als während der gesamten Versuchsdauer. Im Gegensatz dazu bleibt die Glucoseausscheidung im "steady-state", ebenso wie für die gesamte Infusionsdauer, weitgehend konstant.

Die Verwertung der Maltose ist mit 62,7 $\pm$ 5,1 % sehr viel geringer als die der Glucose (Tab. 13); die niedrigste Maltoseverwertung beträgt 54,0 % (W.K.(6), die höchste dagegen 71,0 % (W.L.(7)). W.K.(6) ist mit der Versuchsperson identisch, die auch die niedrigste Gesamtzuckerverwertung aufweist, der Proband W.S.(10) zeigt insgesamt die höchste Verwertung beider Kohlenhydrate mit 77,9 % (Tab. 13).

Der Umsatz der Maltose ist im vorliegenden Versuch fast um die Hälfte geringer als der der Glucose: 248,1 $\pm$ 43,3 mg Maltose/kg Körpergewicht und Stunde (Tab. 6), die totale Clearance beträgt 2,8 ml/kg Körpergewicht und Minute. Ebenfalls im Gegensatz zum Verhalten der Glucose fällt der Prozentsatz der im Körper zurückbehaltenen Maltose im Laufe der Infusion ständig ab (Tab. 10, Abb. 8, 9); d.f., daß eine Maltose-Langzeitinfusion deutlich andere Ergebnisse bezüglich Verwertung und Ausscheidung zeigt, als eine entsprechende Infusion über einen kürzeren Zeitraum. Von den halbstündlich zugeführten 17,6 g Maltose (Tab. 2) werden bis zur 270. Minute, in Übereinstimmung mit dem Blutspiegel, steigende Prozentsätze ausgeschieden. Ab der 300. Infusionsminute (nach Erreichen des "steady-state" im Blut) nimmt die Verwertung der Maltose noch einmal zu (Tab. 10, Abb. 9).

3.3.1.3 Gesamtzucker

Die Gesamtzuckerausscheidung beläuft sich auf 25,0 $\pm$ 2,0 % der insgesamt zugeführten Kohlenhydratmenge (100 %) (Tab. 10, Abb. 8).

3.3.1.4 Ausscheidung der Zucker nach Infusionsende

Die Glucoseausscheidung nach Infusionsende ist minimal, insgesamt erhöht sich die Ausscheidung bei den vier Versuchspersonen von durchschnittlich 25,2 g Glucose nach der sechsstündigen Sammelperiode auf 30,6 g nach 20 Stunden; das entspricht einer zusätzlichen prozentualen Ausscheidung von 2,7 %. Die gesamte Glucoseexkretion erhöht sich bei den vier Versuchspersonen von 12,4 auf 15,1 % (Tab. 15).

Die Maltoseausscheidung nach Infusionsende steigt absolut von 74,9 g Maltose nach sechsstündiger Infusion auf 89,1 g nach einer Sammelperiode von 20 Stunden, was einem Anstieg des Maltoseverlustet von 38,2 auf 45,2 % der zugeführten Maltosemenge entspricht. Allerdings werden nur in den ersten vier Stunden post infusionem größere zusätzliche Mengen an Maltose ausgeschieden (Tab. 15, Abb. 10).

3.3.2 Quantitative Bilanz

Die Höhe der Flüssigkeitszufuhr war vom Körpergewicht abhängig und betrug im Durchschnitt 6088 $\pm$ 445 ml (Tab. 14). Die ausgeschiedene Flüssigkeitsmenge war kleiner als das in Form der Kohlenhydratlösungen zugeführte Volumen, sie schwankte zwischen 4369 (W.S.(10)) und 6506 (L.F.(2)), bei einer Zufuhr von 6038 ml bis maximal 6555 ml.

Stündlich wurden durchschnittlich 1056 ml Kohlenhydratlösung verabreicht und 891,5 ml ausgeschieden. Insgesamt wurde nach sechsstündiger Sammlung ein Flüssigkeitsvolumen von durchschnittlich 5349 $\pm$ 706 ml gemessen, das sind 87,8 % des oben bereits genannten Gesamt-Zufuhrvolumens von 6088 ml (Tab. 14). Die Flüssigkeitsausscheidung verläuft von der 60. Infusionsminute an sehr konstant (Abb. 11). Es resultiert ohne Berücksichtigung von Oxidationswasser und Verlust mit der Atemluft insgesamt eine positive Flüssigkeitsbilanz von 739 ml (Tab. 14).

3.4 Ergebnisse weiterer Versuche

3.4.1 Infusion von 0,5 g Glucose und 0,5 g Maltose/kg Körpergewicht und Stunde über 345 Minuten bei der Versuchsperson H.Z.(13)

Der Proband H.Z.(13) konnte bei der Durchführung der Anamnese einen, im Zusammenhang mit einer Routineuntersuchung durchgeführten, negativen Glucosetoleranztest angeben und besaß keinen Familienangehörigen mit einem Diabetes mellitus.

Die Blutglucosewerte dieses Probanden zeigten jedoch einen im Vergleich zu den bisherigen Ergebnissen des Experimentes unüblichen Verlauf (Tab. 16, Abb. 12). Es kam bei ihm zu einem verzögerten, länger dauernden Anstieg der Glucose, der insgesamt höhere Werte erreichte als bei den anderen Versuchspersonen. Es konnte kein "steady-state", weder des Glucose- noch des Maltosespiegels im Blut, beobachtet werden.
Die Blutmaltose stieg weniger kontinuierlich an als es dem Durchschnitt der zwölf Versuchspersonen entsprach und erreichte insgesamt niedrigere Werte (Tab. 16, Abb. 12).

Die Ausscheidung der Glucose war mit absolut 33,7 g und 16,3 % der zugeführten Glucosemenge (100 %) über die Norm (21,8 g und 10,6 %) erhöht, die Maltoseausscheidung befand sich mit 63,6 g und 30,8 % der zugeführten Maltosemenge (100 %) im Rahmen der Versuchsreihe (75,5 g und 37,3 %; Schwankungsbreite 63,4 bis 92,7 g und 29,0 bis 46,0 %). Die Gesamtzuckerausscheidung betrug 24,3 % (Tab. 17, Abb. 13). Mit einer Ausscheidung von 87,3 % der zugeführten Flüssigkeitsmenge (100 %) lag der Proband bei der Berechnung der quantitativen Urinbilanz geringfügig unter dem oben errechneten Durchschnitt.

Die Insulinwerte unterscheiden sich nicht wesentlich von den Durchschnittswerten. Es kann bei der Versuchsperson H.Z.(13) ein Anstieg der Insulinwerte bis auf 120 µU/ml zur 165. Infusionsminute beobachtet werden (Tab. 16, Abb. 12).

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse wurde dieser Proband bei den statistischen Berechnungen nicht mitberücksichtigt, da der Verlauf der Blutzuckerspiegel und die Kohlehydratausscheidung im Sinne

einer möglichen diabetischen Stoffwechsellage gedeutet werden können.

3.4.2 Infusion von 0,5 g Glucose und Maltose/kg Körpergewicht und Stunde über 120 Minuten und für die restliche Zeit bis zur 345. Minute 0,5 g Glucose/kg Körpergewicht und Stunde allein bei der Versuchsperson A.M.(14)

Bis zur 120. Infusionsminute entsprechen die Konzentrationen der Blutglucose und -maltose den Werten der oben genannten Versuchsreihe. Nach Beendigung der Maltoseinfusion nach 120 Minuten kommt es zu einem Abfall des Glucosespiegels, der sich aber in Kürze auf ein "steady-state" um 130 mg/100 ml einpendelt, womit die Glucose im Blut den Durchschnittswerten entspricht (Tab. 18, Abb. 14).

Nach Infusionsende sinkt der Glucosespiegel auf 79,9 mg/100 ml ab, er liegt zu diesem Zeitpunkt etwas über dem Durchschnittswert von 69,9 mg/100 ml. Die Maltosekurve fällt nach Abschluß der zweistündigen Zufuhr um 22,0 % auf 190,6 mg/100 ml ab und bleibt bis zum Ende der Glucoseinfusion bei einer Höhe von ca. 60 mg/100 ml. Nach Absetzen der Glucose folgt ein letzter Abfall der Maltose im Blut auf 39,1 mg/100 ml (Tab. 18, Abb. 14).

Die Ausscheidung (g) entspricht den oben erwähnten Durchschnittswerten, die Maltoseausscheidung ist erwartungsgemäß geringer. Die Glucoseausscheidung prozentual zur insgesamt erhaltenen Menge (100 %) beträgt 6,2 % (gegenüber 10,6 % als Durchschnittswert), die Maltoseausscheidung 35 % (gegenüber 37,3 %); der Glucoseverlust in den Urin prozentual zur halbstündig erhaltenen Menge (100 %) erreicht ein Maximum entsprechend dem Blutzuckermaximum und weicht damit nicht vom Durchschnitt ab. Über die Maltosewerte kann diesbezüglich keine Aussage gemacht werden, da die Infusionszeiten zu kurz waren (Tab. 19, Abb. 15).

Der Proband A.M.(14) hat im Gegensatz zu dem Durchschnittswert von 90,4 % nur 69,1 % der erhaltenen Flüssigkeitsmenge ausgeschieden (Tab. 19).

Der Insulinspiegel während der Infusion ist der Tabelle 18 und der Abbildung 14 zu entnehmen, die Kurve erreicht nicht die bei den zwölf Versuchspersonen anfänglich beobachteten Maxima; die

Tatsache eines generellen Anstiegs entspricht dem Ergebnis der zwölf Versuchspersonen.

Besonders auffällig ist das Sistieren des Blutmaltosespiegels auf Werten um 50 bis 70 mg/100 ml selbst drei Stunden nach Absetzen der Maltoseinfusion (Abb. 14).

3.4.3 Infusion von 0,5 g Glucose und 0,5 g Maltose/kg Körpergewicht und Stunde über 120 Minuten bei der Versuchsperson S.H.(15)

Bei dem Probanden S.H.(15) wurden beide Infusionslösungen nur über einen Zeitraum von zwei Stunden infundiert, es schloß sich eine Beobachtungsperiode von vier Stunden an.

Es ergaben sich folgende Ergebnisse nach Beendigung der Infusion (bis zum Abbruch der Infusion entsprachen die Blut- und Urinwerte den Durchschnittswerten der zwölf Versuchspersonen):

- Blutglucose: Erst Abfall auf 85 mg/100 ml, dann zur 165. Infusionsminute "steady-state" auf diesem Niveau (Tab. 18, Abb. 16).
- Blutmaltose: Abfall um 69,1 % auf 64,7 mg/100 ml (135. Infusionsminute) und sogar 46,9 mg/100 ml nach einer halben Stunde (165. Infusionsminute). Dann setzt ein nochmaliger Anstieg der Blutmaltose bis zur 225. Minute und erst darauf folgend ein kontinuierlicher Abfall des Spiegels bis auf 43,7 mg/100 ml nach 375 Minuten ein (Tab. 18, Abb. 16).
- Insulin: Anstieg bis zur 135. Minute, dann fällt der Spiegel wieder ab (Tab. 18, Abb. 16).
- Uringlucose: Stetiger langsamer Abfall der Ausscheidung, insgesamt werden 27,2 % der zugeführten Glucose (100 %) ausgeschieden (Tab. 19, Abb. 17).
- Urinmaltose: Stetiger Abfall der Ausscheidung, der Proband S.H.(15) scheidet insgesamt nur 11,6 % der zugeführten Maltose (100 %) wieder aus (Tab. 19, Abb. 17).

Diese Ergebnisse verdeutlichen, daß ein Zeitraum von zwei Stunden nicht ausreicht, um bei einer Kohlenhydratinfusion Aussagen über Verwertung, Ausscheidung und Insulinspiegel zu machen, da sich kein Gleichgewicht zwischen Plasmaspiegel, Zufuhr und Ausfuhr einstellen kann.

3.4.4 Infusion von 0,5 g Glucose und 0,5 g Maltose/kg Körpergewicht und Stunde über 345 Minuten bei der Versuchsperson J.S.(16)

Bei dieser Versuchsperson, einem 26jährigen gesunden jungen Mann, kam es nach 180 Minuten Infusionsdauer nach dem spontanen Lassen einer großen Urinmenge (800 ml) zu einem starken Schwächegefühl und Unwohlsein. Nachdem der Proband sofort wieder flach hingelegt worden war, erholte er sich innerhalb kürzester Zeit.

Weder die klinischen noch die laborchemischen Parameter gaben einen Hinweis auf eine pathologische Ursache.

4. DISKUSSION

4.1 Glucose-Maltose-Infusionen im Vergleich mit Glucoseinfusionen

4.1.1 Physiologische Vorbemerkungen

Die Glucose und ihre phosphorylierte Form, das Glucose-6-Phosphat, nehmen eine zentrale Stellung im Stoffwechsel ein. Sie besitzen eine Schlüsselposition an der Verzweigungsstelle verschiedener Stoffwechselwege (189).

Die über das Pfortadersystem der Leber zufließende Glucose wird entweder zur Deckung des Energiebedarfs der Leberzellen herangezogen oder in das Reservekohlenhydrat Glykogen umgewandelt. In Form von Glykogen stellt die Glucose direkt oder indirekt bei vielen Stoffwechselvorgängen, insbesondere bei Synthesen verschiedener Substanzen in der Leber, das Ausgangssubstrat dar. (Die Leber hat eine zentrale Bedeutung für den Gesamtstoffwechsel, hier finden unter anderem die Gluconeogenese, die Ketogenese und die Synthese der Serumtriglyceride statt; 25 bis 30 % des Grundumsatzes werden von der Leber bestritten (74, 76)). Glucose aus Glykogen wird bei Bedarf an Energie zu den Körperzellen transportiert und ist im gesamten Organismus vertreten. Der Abbau im Rahmen der Glykolyse durch Phosphorylierungen, Dehydrierungen und Umlagerungen liefert dann die erforderliche Energie für den Stoffwechsel. Daneben ist die Glucose an vielen aktiven Transportvorgängen wesentlich beteiligt.

Nach Erschöpfung der Glykogenvorräte (200 bis 300 g im postprandialen Zustand) nach spätestens 18stündiger Hungerperiode, wird Glucose durch die Gluconeogenese aus peripher zur Verfügung gestelltem Lactat und Pyruvat synthetisiert. Nur Leber und Niere sind zur Gluconeogenese befähigt, da praktisch nur diese beiden Organe die erforderlichen Phosphatasen besitzen.

4.1.2 Historische Vorbemerkungen

Will man, z.B. im postoperativen Zustand einer katabolen Stoffwechselsituation zuvorkommen, so bietet sich die Infusion von Glucoselösungen an, wie es 1931 Wierzuchowski et al. (219) in

Form von Glucosedauerinfusionen an Hunden unternommen haben. Kaye et al. (123) untersuchten 1958 an gesunden Säuglingen und Kleinkindern den Effekt von Fructose- und Glucosedauerinfusionen mit einer Zufuhrrate von 1,0 und sogar 2,0 g/kg Körpergewicht und Stunde über einen Zeitraum von sechs Stunden. Bei einer Infusion von 1,0 g Glucose/kg Körpergewicht und Stunde resultierte eine nahezu vollständige Verwertung der Glucose. Felber et al. (59) infundierten Glucose mit einer Zufuhrrate von 0,5 g/kg Körpergewicht und Stunde, allerdings über einen Zeitraum von acht Stunden; die Blutspiegel bei diesen Infusionen entsprachen den in den letzten Jahren erzielten Resultaten.

4.1.3 Die Zufuhrrate

4.1.3.1 Die Bedeutung der Zufuhrrate

Bei parenteraler Ernährung interessiert im besonderen die Frage nach der Höhe der Verwertung verschiedener Zufuhrraten, aus deren Beantwortung therapeutische Konsequenzen gezogen werden können. Denn Nebenwirkungen durch Überdosierung hyperosmolarer Lösungen sind nicht nur bei den Zuckeraustauschstoffen beschrieben worden (206), sondern müssen auch immer mehr Beachtung bei der "Hyperalimentation" mit Glucose als alleiniger Energiequelle finden.

Hyperglykämie selbst ist in gewissen Grenzen - soweit nicht Symptome durch Hyperosmolarität des Blutes hervorgerufen werden - ohne wesentliche Nebenwirkungen. Bei Hyperglykämie verursacht jedoch die - bei Überschreitung der Glucose-Resorptionskapazität der Niere entstehende - Glucosurie sowohl Polyurie wie Polydipsie. Es kommt dosisabhängig zum Verlust großer Wassermengen zusammen mit einer vermehrten Ausscheidung von K^+ und Na^+. Die Indikation für die "intravenöse Hyperalimentation" ist nicht klar festgelegt, da in den letzten Jahren vermehrt Berichte über schwerwiegende Komplikationen wie Sepsis, hyperosmolares Koma und Elektrolytstörungen veröffentlicht worden sind (49, 53, 88, 169).

4.1.3.2 Die maximal mögliche und energetisch ausreichende Glucosezufuhrrate

1973 gaben Berg und Bickel (12, 11) eine obere Zufuhrrate für Glucose von 0,75 g/kg Körpergewicht und Stunde über einen Zeitraum von zwölf Stunden an. Die Erhöhung dieser Dosierung führte zu einer Hyperglykämie. 1,0 g Glucose/kg Körpergewicht und Stunde verursachten ein "steady-state" im deutlich hyperglykämischen Bereich (77, 106, 236, 238). Die maximalen, an der Grenze der Umsatzkapazität liegenden Zufuhrraten für Glucose liegen bei gesunden Versuchspersonen nach Bickel und Halmagyi (17) bei 1,5 g/kg Körpergewicht und Stunde; bis zu dieser Zufuhrrate steigen Blutspiegel und Umsatz bei stufenweiser Steigerung der Infusionsraten ungefähr proportional zur Rate. Eine weitere Zunahme der Infusionsmengen führt zu einer extremen Überhöhung des Blutglucosespiegels, was als Indikator dafür gelten kann, daß die maximale Umsatzkapazität für das jeweilige Substrat erreicht ist.

Die unbedenkliche Gesamtdosis bei Applikation von Kohlenhydratgemischen, bezogen auf eine Person von 70 kg Körpergewicht, liegt bei 420 g; die Zufuhr von 35 g/70 kg Körpergewicht kann aber bereits den Kohlenhydrat- und Energiebedarf decken (11), obwohl der tägliche Minimalbedarf an Glucose 180 g beträgt (105), wovon unter normalen Bedingungen mindestens 100 bis 150 g auf den Gehirnstoffwechsel entfallen.

Mit einer Zufuhrrate von nur 0,5 g Kohlenhydrat/kg Körpergewicht und Stunde und einer Infusionsdauer von zwölf Stunden ist es möglich, den Grundumsatz des Körpers mit Kohlenhydraten zu decken (12).

4.1.3.3 Die Zufuhrraten bei Mischinfusionen

Es hat sich gezeigt, daß die Toleranz für Glucose verbessert wird, wenn Glucose gleichzeitig mit Nicht-Glucose-Kohlenhydraten (NGK) infundiert wird (2). Die Ursache hierfür stellt entweder eine verminderte Gluconeogenese oder eine erhöhte Glucoseverwertung dar. Für letztere Annahme spricht, daß aufgrund der starken Senkung der Fettsäurekonzentration die Chancen für die Verwertung infundierter Glucose steigen. Um diese Chance zu nutzen, ist es sinnvoll,

Kohlenhydrat-Kombinationslösungen eine bestimmte Quantität an Glucose hinzuzufügen, jedoch nur soviel, als die Glucosetoleranz erlaubt. Ein Angebot mehrerer Kohlenhydrate in niedrigeren Konzentrationen soll insgesamt sogar eine höhere Zufuhr erlauben, als sie für die Einzelkomponenten möglich sei (17).

Dieser Arbeit liegt eine Infusion von Glucose und Maltose im Verhältnis 1 : 1 bei einer Gesamtzufuhr von 1,0 g/kg Körpergewicht und Stunde zugrunde. Diese Infusionsrate von 0,5 g/kg Körpergewicht und Stunde befindet sich, für den Zeitraum von 345 Minuten, deutlich unter der oben angegebenen maximalen Zufuhrrate für Glucose von 0,75 g/kg Körpergewicht und Stunde (11) bzw. 1,5 g/kg Körpergewicht und Stunde (17); eine ausreichende Stimulierung der Insulinsekretion ist bei Zufuhr von 0,5 g Glucose/kg Körpergewicht und Stunde gewährleistet (107) und damit die "Conditio sine qua non" für das Grundkonzept der vorliegenden Arbeit realisiert.

Die Zufuhr der Maltose mit einer Rate von 0,5 g/kg Körpergewicht und Stunde war in verschiedenen Veröffentlichungen für frei von Nebenwirkungen befunden worden (60, 61, 66, 196, 197, 199 u.a.m.), zudem ist mit dieser Zufuhrrate eine Energiebereitstellung gegeben, die den Bedarf für Grundumsatzbedingungen deckt.

4.1.4 Das "steady-state"

4.1.4.1 Definition und Bedeutung des "steady-state"

Die aussagekräftigste Information über das Resultat einer Dauerinfusion geben die Daten, die in der Phase des "steady-state" gewonnen wurden.

Unter dem Begriff "steady-state" oder "Fließgleichgewicht" versteht man einen stationären Zustand, bei dem laufend Substanzen (A) einströmen und Reaktionsprodukte (Z) aus dem System herausgeschleust werden (Abb. 4). Zum Wesen eines Fließgleichgewichtes gehören Transportvorgänge an den Grenzen des Systems; neben anderen Parametern bestimmen sie die stationären Konzentrationen der einzelnen Stoffe (50).

Für ein offenes System im Fließgleichgewicht - und der Organismus stellt ein solches dar - gelten andere Gesetze als für geschlossene Systeme. Dies bedeutet, daß eine Bilanzierung nicht nur im möglichst vollständigen Erfassen von zugeführten und ausgeschiedenen Substanzen bestehen darf, sondern daß zusammen mit der Bilanzierung versucht werden muß, die für den jeweiligen Zustand des Menschen gültigen Normen zu definieren. Es ist leicht verständlich, daß Blutspiegel und Zu- und Ausfuhr nicht notwendigerweise ein Bild über die vorhandene Menge eines Substrates und dessen Verwertung geben. Nicht zu erfassen sind vor allem die inneren Verluste oder Gewinne im sogenannten "Dritten Raum", z.B. sequestrierte Flüssigkeit. Ebenfalls unberücksichtigt bei der Bilanz ist der "Füllungszustand und die Kapazität des jeweiligen Pools", in den die einzelnen Substanzen eingehen.

In der klinischen Praxis besag der Begriff des Fließgleichgewichtes, daß in dieser Phase die Zufuhrgeschwindigkeit einer Substanz genauso groß ist wie ihre Abstromgeschwindigkeit. Wenn man bei einer konstanten Zufuhrgeschwindigkeit über mehrere Stunden einen konstanten Blutspiegel der zugeführten Substanz mißt, so zeigt dies, daß keine Verteilungsvorgänge mehr stattfinden. Die Abstromrate setzt sich dabei aus der Umsatzrate der zugeführten Substanz im Körper und ihrer Ausscheidungsrate über die Niere zusammen. Da man die Ausscheidungsrate messen kann, ist es möglich, aus der Differenz zwischen Zufuhr- und Ausscheidungsrate den Umsatz zu berechnen.

Bezogen auf den Glucosestoffwechsel bedeutet oben Gesagtes, daß die Utilisation der Glucose im Körper in Abhängigkeit von der Zufuhrrate von gleichbleibender Größe ist; eine zusätzliche Erhöhung des Blutglucosespiegels durch Gluconeogenese oder Glykogenolyse ist somit im Zustand des Fließgleichgewichtes, wie auch aus den Untersuchungen der Isotopentechnik nach Madison (138) hervorgeht, nicht möglich.

4.1.4.2 Zeitpunkt des Erreichens des "steady-state"

Wichtig ist der Zeitpunkt des Erreichens eines "steady-state", der von der Höhe der jeweils gewählten Infusionsrate abhängt (Tab. 4, Abb. 5). Zu einem Vergleich sind durchweg Arbeiten hinzugezogen worden, bei denen Glucose intravenös über einen längeren Zeitraum zugeführt wurde (Tab. 26); die Ergebnisse einer Infusion beim asymptomatischen Diabetiker oder im Zustand post operationem wurden dabei vernachläßigt. Fraglos am geeignetsten für den Vergleich ist die Veröffentlichung von Zöllner und Heuckenkamp (236), deren Versuchsbedingungen nahezu völlig denen der vorliegenden Arbeit entsprechen.

Stellt man den Zeitpunkt des Erreichens eines "steady-state" in Abhängigkeit von der zugeführten Infusionsmenge dar, so ergibt sich bei Erhöhung der Kohlenhydratzufuhr ein nahezu linearer Anstieg der bis zum "steady-state" benötigten Zeitspanne (Abb. 5). Die Abweichungen sind wahrscheinlich auf die Angaben von Berg et al. (12) vom Erreichen des "steady-state" nach "etwa" 120 Minuten und einer Zahl von nur n = 4 Probanden zurückzuführen. Weiter ist der Vergleich der Aussagen von Reaven und Farquhar (170) mit den Ergebnissen anderer Versuche bezüglich des Zeitpunktes eines "steady-state" nicht sinnvoll, da die Autoren die Versuchspersonen vor Beginn der dreistündigen Glucoseinfusion 14 Tage lang einer hochdosierten Kohlenhydratdiät unterzogen haben (15 % Protein und 85 % Kohlenhydrat).

Für den Vergleich dagegen besonders geeignet sind die Resultate bei Infusion von 0,5 g Glucose/kg Körpergewicht und Stunde ("steady-state" in der 150. Infusionsminute) und 1,0 g Glucose/kg Körpergewicht und Stunde ("steady-state" in der 180. Minute). Das Ergebnis der vorliegenden Arbeit liegt dazwischen: 165 Minuten nach Infusionsbeginn ist das "steady-state" mit einem durchschnittlichen Wert von 129,1 $\pm$ 16,7 mg/100 ml Glucose erreicht (Tab. 4). In der Versuchsreihe von Zöllner und Heuckenkamp (236) liegt das "steady-state" bei 150 Minuten (Infusion von 0,5 g Glucose/kg Körpergewicht und Stunde) mit 142 mg/100 ml und bei 180 Minuten (Infusion von 1,5 g Glucose/kg Körpergewicht und Stunde) mit einem Spiegel von 189 mg Glucose/100 ml.

So läßt zwar die Zufuhr von 0,5 g Glucose/kg Körpergewicht und Stunde, verglichen mit einer Infusion von 1,0 g Glucose und Maltose/kg Körpergewicht und Stunde, den Zeitpunkt des Erreichens des "steady-state" nahezu unbeeinflußt (Tab. 26), der Blutspiegel liegt aber mit 129 mg/100 ml um etwa 13 mg/100 ml unter dem von 142 mg/100 ml (Tab. 26). Der Unterschied in der Versuchsanordnung der Arbeit von Zöllner und Heuckenkamp (236) zur vorliegenden besteht darin, daß ihre Probanden drei Tage vor der Durchführung der Infusion eine kohlenhydratreiche Ernährung (reich an Brot, Kartoffeln und Teigwaren) erhielten; darüberhinaus betrug die Zahl der Probanden nur n = 5. Sicher ist mit dem vorliegenden Ergebnis die Tatsache bestätigt, daß Maltoseinfusionen ebenso wie die Zufuhr von Glucoseaustauschstoffen zu keinem wesentlichen Anstieg des Blutzuckerspiegels führen (61, 68, 71, 196, 199, 205, 218, 231, 232, 233).

4.1.5 Der Blutglucosespiegel während Kohlenhydrahtzufuhr

Der Nüchternglucosespiegel ist bei den einzelnen Autoren unterschiedlich angegeben, doch liegen die Durchschnittswerte nahe beieinander:

- (73) Förster, Zagel: 92 mg/100 ml
- (170) Reaven, Farquhar: 81 mg/100 ml
- (236) Zöllner, Heuckenkamp: 84 mg/100 ml

und in der vorliegenden Arbeit: 89,6 $\pm$ 8,6 mg/100 ml

Der Blutzuckerspiegel resultiert aus der Menge an Glucose, die in die Blutbahn eintritt bzw. diese wieder verläßt; entscheidend sind dabei die Zufuhrrate, die Übertrittsrate in Muskel- und Fettzelle bzw. in andere Organe sowie die glucostatische Aktivität der Leber. Bei parenteraler Zufuhr besteht eine Abhängigkeit des Blutglucosespiegels von der Zufuhrrate (236).

Das Maximum des Blutglucosespiegels wird bei Infusion von 1,0 g Glucose/kg Körpergewicht und Stunde (105) in Übereinstimmung mit den Resultaten bei Zufuhr von 0,5 g Glucose und 0,5 g Maltose/kg Körpergewicht und Stunde zur 60. (105) bzw. 45. bis 75. Minute (Tab. 3) der Infusion erreicht; bei der Zufuhr von 0,5 g, 1,0 g und 1,5 g Glucose/kg Körpergewicht und Stunde (236) ergibt sich

ebenfalls ein Maximalwert zur 60. Infusionsminute. Daraus folgt, daß erstens die Infusion von 0,5 g Maltose/kg Körpergewicht und Stunde zusätzlich zur Glucose keinen Einfluß auf den Zeitpunkt des höchsten Blutglucosespiegels hat und zweitens eben dieser Maximalwert im Infusionsbereich von 0,5 bis 1,5 g Glucose/kg Körpergewicht und Stunde - also selbst bei dreifacher Infusionsmenge - konstant bleibt.

Bis zum Erreichen des Maximalspiegels übertraf die exogene Einschleusung der Glucose ins Blut die Fähigkeit des Verteilungsraumes zum Abbau und zur Verwertung bzw. zur Verteilung und Weitergabe in andere Verteilungsräume. Nach der 60. Minute einer Glucoseinfusion im Konzentrationsbereich von 0,5 bis 1,5 g/kg Körpergewicht und Stunde setzen also oben genannte Mechanismen mit verschiedener Wirksamkeit ein.

Im Zusammenhang damit bemerkt man, daß der Insulinspiegel zur 75. Infusionsminute sein erstes Maximum erreicht und das Verschwinden der Glucose aus dem Blut somit mit der peripheren Einschleusung in die Zellen und auch in den Leberstoffwechsel erklärt werden kann.

Dagegen hängt die absolute Höhe des Maximalwertes sehr wohl von der Infusionsmenge ab:

- Zöllner, Heuckenkamp (236)
  Infusion von 0,5 g Glucose/kg KG und Std.: 200 mg/100 ml
  Infusion von 1,0 g Glucose/kg KG und Std.: 301 mg/100 ml
  Infusion von 1,5 g Glucose/kg KG und Std.: 374 mg/100 ml
- Infusion von 0,5 g Glucose und
  0,5 g Maltose/kg KG und Std.: 195,0 $\pm$ 21,8 mg/100 ml.

Der Wert der Glucose-Maltose-Infusion entspricht ziemlich genau dem einer Zufuhr von 0,5 g Glucose/kg Körpergewicht und Stunde, die zusätzliche Maltoseinfusion hat also keinen Einfluß auf die Höhe des maximalen Blutglucosespiegels. Als Ursache dafür kann man den verzögerten Abbau der Maltose in der Leber und in der Niere in zwei Glucosemoleküle sehen, so daß die dabei entstehende Glucose zur 45. bis 75. Minute der Infusion noch nicht zu einer Erhöhung des Blutzuckerspiegels beigetragen haben kann. Ferner deckt sich dies mit den Ergebnissen anderer Autoren, die keine oder nur eine

sehr geringe Erhöhung des Blutglucosespiegels bei Maltoseinfusionen in der Konzentration von 0,5 g/kg Körpergewicht und Stunde feststellen konnten (61, 68, 71, 196, 199, 205, 218, 231, 232, 233).

(Auch die Infusion einer Kohlenhydratmischung von Fructose, Glucose und Xylit im Verhältnis 2 : 1 : 1 führt zu einem wesentlich geringeren Blutglucoseanstieg als eine Infusion von Glucose allein. Untersuchungen von Förster (76) sowie Keller und Froesch (124) haben gezeigt, daß mehr als die Hälfte parenteral zugeführter Zuckeraustauschstoffe hauptsächlich in der Leber in Flucose umgewandelt wird. Diese hepatisch gebildete Glucose tritt aber extrazellulär, selbst bei einer bestehenden Glucoseverwertungsstörung, wenig in Erscheinung. Man nimmt an, daß die Zuckeraustauschstoffe, da sie überwiegend in der Leber umgesetzt werden, primär der Energieversorgung dieses Organes dienen, zumal der Leberstoffwechsel mit 30 % am Grundumsatz beteiligt ist und somit einen beträchtlichen Energiebedarf hat.
Des weiteren werden als Ursachen für das geringe periphere Auftreten von Glucose bei Zufuhr von Zuckeraustauschstoffen einer Verminderung der hepatischen Glykogenolyse oder direkte und indirekte Insulinwirkungen diskutiert (14, 48).)

4.1.6 Der Blutglucosespiegel nach Infusionsende

In Übereinstimmung mit anderen Veröffentlichungen kommt es - und zwar nur bis zu 30 Minuten nach Infusionsende (73) - nach Absetzen einer Glucoseinfusion zu einer reaktiven Hypoglykämie (11, 73, 236). Zöllner und Heuckenkamp beendeten infolgedessen die Infusionen mit höherer Glucosezufuhr langsam ausschleichend, um eventuelle zusätzliche Komplikationen zu vermeiden. Die Höhe des Blutzuckerspiegels erreicht Werte um 54 mg/100 ml bei Zufuhr von 0,5 g Glucose/kg Körpergewicht und Stunde (236), in der vorliegenden Arbeit beträgt der Durchschnittswert 30 Minuten nach Infusionsende 69,9 $\pm$ 13,3 mg/100 ml und weist eine Schwankungsbreite von 57,1 mg/100 ml (W.K.(6)) bis 94,5 mg/100 ml (W.L.(7)) auf; der Unterschied der Ergebnisse kann möglicherweise auf die gleichzeitige Maltoseinfusion zurückgeführt werden. Insgesamt kommt es zu einem Abfall des Blutglucosespiegels um ca. 20 mg/100 ml unter den Nüchternblutzuckerspiegel.

4.1.7 Die Glucoseausscheidung in den Urin

4.1.7.1 Physiologische Vorbemerkungen

Die Filtration der Glucose beträgt etwa 100 mg/min (80 mg/100 ml Plasma · 125 ml/min). Sie wird durch aktiven Transport aus dem Primärharn entfernt. Mikropunktionsuntersuchungen haben gezeigt, daß die Rückresorption im ersten Teil des proximalen Tubulus erfolgt (83); im wesentlichen wird die Glucose vollständig rückresorbiert, maximal bis 75 mg/24 Stunden gelangen unter physiologischen Bedingungen in den Urin (173). Die rückresorbierte Menge ist der filtrierten Quantität proportional und entspricht damit bis zum Transportmaximum der Glucose (Tm_G) dem Plasmaglucosespiegel (173). Wird Tm_G überschritten, so steigt die Glucoseausscheidung im Harn. Tm_G beträgt etwa 375 mg/min beim Mann und 300 mg/min bei der Frau (83).

Bei der fast quantitativen Rückresorption aus der Tubulusflüssigkeit muß Glucose gegen einen chemischen Gradienten transportiert werden. Umstände, die also mit den oxidativen Prozessen bei der Energiebereitstellung über das ATP interferieren - wie Sauerstoffmangel, Kälte, Cyanid, hohe H^+-Konzentrationen -, hemmen den Glucosetransport (173).

Die Nierenschwelle für Glucose entspricht dem Plasmaspiegel, von dem ab Glucose im Harn erscheint. Man erwartet diese Nierenschwelle bei etwa 300 mg/100 ml, d.h. 375 mg/min (Tm_G) dividiert durch 125 ml/min (GFR); die tatsächliche Glucose-Nierenschwelle liegt jedoch bei 200 bis 250 mg Glucose/100 ml arterielles Plasma, entsprechend einem Glucosegehalt von 180 mg/100 ml Venenblut (173).

Bis vor einiger Zeit galt der Endharn stoffwechselgesunder Personen als frei von Glucose. Mit modernen Methoden sind jedoch auch bei niedrigsten Plasmakonzentrationen immer Spuren von Glucose im Endharn nachzuweisen und im Bereich normaler Blutglucosekonzentrationen scheiden nierengesunde Menschen eine konstante Glucosemenge pro Zeit aus.

4.1.7.2 Die Glucoseausscheidung bei Kohlenhydratinfusionen

Die Glucoseausscheidung in mg/kg Körpergewicht und Stunde (Tab. 11, 12) erreicht bei dieser Versuchsreihe mit Infusion von nur 0,5 g Glucose/kg Körpergewicht und Stunde nahezu den doppelten Wert - 50,8 ± 18,8 mg/kg Körpergewicht und Stunde - verglichen mit dem Ergebnis bei Infusion von 1,0 g Glucose/kg Körpergewicht und Stunde; dort beträgt die Ausscheidung nur 27,6 mg/kg Körpergewicht und Stunde (236). Die Glucoseausscheidung im Gleichgewicht, die hier mit 48,3 ± 28,0 mg/kg Körpergewicht und Stunde nicht viel unter der Gesamtausscheidung liegt (Tab. 12), beträgt bei Zufuhr von 1,0 g Glucose/kg Körpergewicht und Stunde nur 15 mg/kg Körpergewicht und Stunde (236). Die Glucosurie ist also um ein Vielfaches erhöht, wobei nicht entschieden ist, ob die vermehrte Glucoseausscheidung auf eine Kompetition der Glucose mit der Maltose bei der tubulären Rückresorption oder auf eine Umwandlung der Maltose in Glucose in der Niere selbst zurückzuführen ist (60, 61). Stellt man nochmals die Ergebnisse der Infusion von 0,5 g Glucose/kg Körpergewicht und Stunde denen der Glucose-Maltose-Infusion gegenüber: 1 mg/kg Körpergewicht und Stunde (236) bzw. 48,3 mg/kg Körpergewicht und Stunde, so könnten der überwiegende Teil der Glucose aus der Maltoseumwandlung stammen!

4.1.7.3 Die Glucose-Clearance

Die Formel $C = U/P \cdot \dot{V}_U$ entspricht der sogenannten Clearance-Formel.

Wobei U = Konzentration eines Stoffes im Urin (mg/100 ml)

P = Konzentration eines Stoffes im Plasma und damit auch im Ultrafiltrat (mg/100 ml)

$\dot{V}_U$ = Urinvolumen pro Minute (ml/min)

Die Formel gibt das Plasmavolumen an, das pro Zeit von der betreffenden Substanz befreit wird. Im Falle des Insulin ist die Glearance mit der glomerulären Filtrationsrate identisch. Bei einer Substanz wie der Glucose, die zwar frei filtrierbar ist, dann aber normalerweise nahezu quantitativ tubulär resorbiert wird, ist die Clearance annähernd Null. Die totale Glucose-

Clearance, in Abhängigkeit von der Infusionsrate zwischen 14.7 (Infusion von 0.5 g/kg Körpergewicht und Stunde), 16.7 (1.0 g) und 15.2 ml/kg Körpergewicht und Stunde (1.5 g) variierend (236), erreicht bei einer Glucose-Maltose-Infusion nur einen Durchschnittswert von 6.5 ml/kg Körpergewicht und Stunde. Zöllner und Heuckenkamp erklären eine Abnahme der totalen Clearance mit einem Erreichen der maximal möglichen Insulinsekretion bei Zufuhr von 1.5 g Glucose/kg Körpergewicht und Stunde. Im vorliegenden Versuch wird aber erstens mit der Infusion von nur 0.5 g Glucose/kg Körpergewicht und Stunde die maximale Insulinsekretion noch nicht erreicht, zum zweiten soll die Maltose keinen Einfluß auf den peripheren Seruminsulinspiegel haben (197, 199, 231 u.a.m.).

4.1.8 Die Glucosebilanz

Die Diskussion der Glucoseverluste in den Urin geschieht unter dem Gesichtspunkt des Zeitpunktes und der Menge, aus deren Größe weiterhin Verwertung und Umsatz berechnet werden können.

Nahezu in Übereinstimmung mit den Ergebnissen bei alleiniger Glucosezufuhr/kg und Stunde (111, 236) sind die Verluste in den Urin bei einer Glucose-Maltose-Infusion bis zur 120. bis 180. Minute der Infusion quantitativ relevant, denn über diesen Zeitpunkt hinaus stellt sich fast ein Gleichgewicht zwischen der Höhe des Plasmaspiegels und der Ausscheidung ein, wobei letztere nur noch sehr gering ist (Tab. 8, Abb. 7). Als mögliche Ursache dafür wird eine verzögerte Insulinsekretion diskutiert (111).

Die maximalen Verluste in den Urin - zwischen der 30. und 90. Infusionsminute - liegen bei Infusion von 0,5 g Glucose/kg Körpergewicht und Stunde unter 1,0 g Glucose/30 Minuten (236); bei Infusion von 1,0 g Glucose/kg Körpergewicht und Stunde hingegen liegt die maximale Ausscheidung - zwischen der 60. und 90. Minute - über 3,0 g Glucose/30 Minuten (236), das kommt dem maximalen Wert der Glucose-Maltose-Infusion mit 2,8 $\pm$ 1,0 g Glucose/30 Minuten (ebenfalls zur 60. bis 90. Minute) sehr nahe. Daraus folgt, daß die Maltose eventuell im gleichen Prozentsatz wie die Glucose in Form von Glucose (zusätzlich zum Verlust in Form von Maltose) ausge-

schieden wird. Nach dem Erreichen der maximalen Glucoseausscheidung in der 60. bis 90. Minute beobachtet man bei der Glucose-Maltose-Infusion kein vollständiges Sistieren der Glucosurie (236), sondern einen zwar geringeren, aber doch fortlaufenden Glucoseverlust in den Urin. Eine präzisere Aussage ist unter Beachtung der Verwertung und des Umsatzes möglich.

4.1.9 Die Verwertung und der Umsatz der Glucose

Die Verwertung eines Substrates ist definiert als die Differenz von Zufuhr und Ausscheidung des Stoffes, bzw. als die im Körper zurückbehaltene Menge. Man geht dabei von der Annahme aus, daß dieser Prozentsatz tatsächlich vom Körper verwertet wird, ohne genaue Angaben über Art und Ort machen zu können. In Tab. 6 ist die prozentuale Verwertung der Glucose zusammen mit Plasmaspiegel und Umsatz im "steady-state" für jede einzelne Versuchsperson dargestellt. Es ist möglich, den Menschen parenteral mit Kohlenhydraten ohne allzu lange Infusionszeiten und energetischaausreichend zu ernähren (111, 112, 236, 238).

Einen Überblick über die Ergebnisse verschiedener Autoren bezüglich der Glucoseverwertung gibt Tab. 25. Mit zunehmender Höhe der Infusionsrate nimmt die Verwertung der Glucose ab, bei gleichzeitiger Maltoseinfusion ist mit 89 % Verwertung ein vergleichsweise niedriger Wert erreicht. Eine Korrektur dieses Wertes ist möglich, wenn man berücksichtigt, daß bei der Ausscheidung der Glucose der Prozentsatz miteingeht, der aus der Spaltung der Maltose herrührt; erst nach Berechnung dieses Anteiles und Vergleich mit der Glucoseausscheidung bei Maltosereininfusionen ist eine Aussage darüber möglich, ob die Maltose die Verwertung der Glucose effektiv erniedrigt. Letzteres würde für eine vermehrte Verwertung der Maltose und ein Konkurrenzverhältnis zwischen Glucose und Maltose auf unbekannter Ebene sprechen.

Der Umsatz der Glucose (mg/kg Körpergewicht und Stunde) ist mit 451,7 mg/kg Körpergewicht und Stunde (bei Zufuhr von 500 mg/kg Körpergewicht und Stunde) um 48 mg/kg und Stunde geringer, als der Umsatz bei alleiniger Infusion einer Glucoselösung mit einer

Zufuhrrate von ebenfalls 0,5 g/kg Körpergewicht und Stunde (236); eine Tatsache, die gleichfalls auf den Effekt der gleichzeitigen Maltoseinfusion zurückzuführen ist.

4.1.10 Die Flüssigkeitsbilanz

Die Flüssigkeitsausscheidung ist mit durchschnittlich 891,5 ml gegenüber den in der Literatur erwähnten 389 ml bei Infusion von 0,75 g Glucose/kg Körpergewicht und Stunde über einen Zeitraum von zwölf Stunden (11) um 502,5 ml bzw. 129 % größer und deutet auf einen möglichen osmodiuretischen Effekt der Maltose hin, der schon mehrfach diskutiert wurde (10, 61). Marshall et al. (145) geben ebenfalls eine positive Flüssigkeitsbilanz nach oraler Glucosezufuhr an.

4.1.11 Zusammenfassung

Der Vergleich der Ergebnisse dieser Glucose-Maltose-Infusion mit Arbeiten über Glucosereininfusionen unter ähnlichen Versuchsbedingungen erschien sinnvoll; so ist es möglich, den Einfluß der Kohlenhydrate aufeinander und einerseits auf Verwertung und Blutspiegel durch den relativ hohen Insulinspiegel, andererseits die gleichzeitige Maltoseinfusion zu definieren: Die Blutglucosespiegel unterscheiden sich bei zusätzlicher Maltosezufuhr kaum von denen einer Glucosereininfusion, lediglich Verwertung und Umsatz zeigen eine Änderung; die Glucosurie dagegen ist beträchtlich (Tab. 26).

4.2 Das Verhalten des Insulins bei Kohlenhydratinfusionen

4.2.1 Vorbemerkungen

4.2.1.1 Entdeckung und Struktur des Insulins

1889 konnten v. Mehring und Minkowski durch eine Pankreatektomie bei Hunden eine Zuckerharnruhr hervorrufen. Als Bildungsort des "blutzuckersenkenden Prinzip" wurden um die Jahrhundertwende die beta-Zellen des Pankreas erkannt (189).
Banting und Best gelang als erste im Jahre 1922 die Isolierung und dann Darstellung des gereinigten Insulins: Das Insulin besteht aus einer A-Kette mit 21 Aminosäuren und einer B-Kette mit 30 Aminosäuren. Diese beiden Untereinheiten sind durch Disulfidbrücken miteinander verknüpft. Für die Entfaltung seiner spezifischen Wirksamkeit ist die Verknüpfung der A- und B-Kette unbedingt erforderlich (189).

4.2.1.2 Auslösung der Insulinsekretion

Die Insulinfreisetzung wird durch verschiedene, in der Nahrung enthaltene Substanzen ausgelöst. Als Beispiel seien erwähnt: Leucin (56), Aminosäurengemische (65), Zucker wie Ribose, Mannose und der Zuckeralkohol Xylit (87). Das sicher bedeutendste Substrat der Insulinsekretion ist die Glucose zusammen mit ihren glykolytischen Metaboliten (115), wobei die Erreichung von hyperglykämischen Werten nicht notwendig ist (138).

Viele Untersucher haben die insulinogene Antwort auf einen glykämischen Stimulus bei Tieren (5, 150) und Menschen (122, 163, 186, 187) bestätigt und darüber hinaus eine direkte Beziehung zwischen Anstieg der Glucose und Anstieg des Insulins festgestellt (9, 28, 51, 135, 140, 150). Die Insulinsekretion bleibt aber nur sehr gering, solange der Glucosespiegel 100 mg/100 ml nicht übersteigt (28, 55, 135, 140, 150) und allgemein gilt, daß die Insulinfreisetzung umso größer ist, je mehr verfügbare Glucose im Blut vorhanden ist. Porte und Pupo (166) stellten die folgenden Hypothesen über den Modus des Wirkungsangriffs der Glucose auf: Die Insulin-

freisetzung ist abhängig
- von der absoluten Glucosekonzentration im Blut
- von einer relativen Änderung der Glucosekonzentration.
Sie kamen zu der Überzeugung, daß ein komplexes multikompartimentelles System Auslöser für die Sekretion sein muß (166). Bedeutsam für Ausmaß und Art der Sekretion ist zweifellos auch der Modus der Glucosezufuhr, d.h. per os oder auf intravenösem Wege (166).

Die Insulinstimulation ist nach oraler Glucosezufuhr größer als nach intravenöser Verabreichung (14, 55, 114, 136, 213) und soll durch intestinale beta-zytotrophe Faktoren zustande kommen, die nur nach oraler Glucoseaufnahme sezerniert werden (14). Shoemaker et al. (188) fanden dementsprechend 1963 einen doppelt so hohen Anstieg des portalen Blutflusses nach oraler im Gegensatz zu intravenöser Glucosezufuhr. Die intravenös applizierte Glucose erreicht das Pankreas auf arteriellem Wege. Einen Hinweis auf eine neuronale Transmission des Stimulus der Insulinfreisetzung nach intravenöser Zufuhr von Glucose gibt es nicht (230).

Eine weitere Möglichkeit der Stimulation der Insulinsekretion besteht in der elektrischen Reizung des Vagus (81, 114).

Die Infusion der Glucose mit einer Zufuhrrate von 0,5 g Glucose/kg Körpergewicht und Stunde kann also bei weitem als ausreichend für einen adäquaten und starken Stimulus der Insulinsekretion angesehen werden, was Ausgangsüberlegung für die vorliegende Versuchsanordnung war.

4.2.1.3 Regulierung der Insulinsekretion

Varsano-Aharon et al. (213) war der Mechanismus, mit Hilfe dessen Änderungen der Glucosekonzentration die Insulinsekretion regulieren, nicht bekannt. Sie nahmen aber an, daß die beta-Zelle des Pankreas von einem Glucosemetaboliten der Glykolyse jenseits des Glucose-6-Phosphats stimuliert wird, zumal da das 6-Phosphat-Derivat der 2-Desoxy-D-Glucose als kompetitiver Hemmstoff des weiteren Abbaues des Glucose-6-Phosphats bekannt ist (213).

4.2.2 Der Seruminsulinspiegel

4.2.2.1 Insulin im Nüchternserum

Einen Überblick über die in der Literatur gefundenen Angaben zu diesem Punkt gibt Tab. 23. Der in der vorliegenden Arbeit beobachtete Wert des Insulins im Nüchternserum beträgt 28,7 ± 8,6 µU/ml. Der Insulinnüchternspiegel zeigt, ebenso wie die starke individuelle Schwankungsbreite während einer Glucoseinfusion (112, 142, 170), eine große Variabilität.

Bagdade et al. (7) fanden eine positive Korrelation des Insulinnüchternwertes (erhöht) lediglich mit dem Faktor Übergewicht, und zwar korrelierte der Nüchternwert direkt mit dem Idealgewicht, nicht mit der Glucosetoleranz. Es war keine positive oder negative Korrelation zwischen einem erhöhten Nüchternwert und einer Erkrankung an Diabetes mellitus festzustellen.

Bei Betrachtung des Insulinnüchternspiegels ist eine weitere Aussage möglich: Die Insulinantwort auf eine Glucoseinfusion korreliert linear mit dem Nüchternwert des Insulins, und zwar sowohl bei gesunden Versuchspersonen, als auch bei Diabetikern (7). Dies erklärt die Tendenz, daß Menschen mit erhöhtem Nüchterninsulinspiegel eine größere Insulinantwort auf Glucose zeigen. Zudem besteht die Möglichkeit, daß der Nüchternwert die Insulinantwort vorausbestimmt.

Betrachtet man unter Berücksichtigung dieses Gesichtspunktes die Ergebnisse einer Glucose-Maltose-Infusion (Tab. 21), so liegen die beiden Versuchspersonen mit den höchsten Insulinnüchternwerten - 40 µU/ml (M.K.(5)) und 42 µU/ml (C.M.(8)) - mit 11 (M.K.(5)) bzw. allen (C.M.(8)) der insgesamt 15 im Blut gemessenen Insulinwerte über dem Durchschnitt der zwölf Probanden; die beiden Versuchspersonen mit den niedrigsten Nüchternspiegeln - 20 µU/ml (U.G.(3)) und 10 µU/ml (W.S.(10)) - zeigen in insgesamt elf (U.G.(3)) und 14 (W.S.(10)) Fällen der gemessenen 15 Werte tatsächlich einen deutlich niedrigeren Spiegel als der Durchschnitt.

4.2.2.2 Der Insulinspiegel in Ruhe und bei Kohlenhydratinfusion

Auch in Ruhe und im Hungerzustand kann man eine basale Insulinsekretion messen, die etwa 10 bis 20 E Insulin pro Tag beim Menschen beträgt (189). Die Insulinfreisetzung folgt, ähnlich dem Cortisolspiegel, einer physiologischen Tag-Nacht-Schwankung. Malherbe et al. (141) maßen eine konstante Höhe des nächtlichen Insulinspiegels; nach diesen Untersuchungen waren auch die nächtlichen Blutglucosespiegel konstant. Lambert und Hoet (131) fanden beim Menschen nachts höhere Insulinspiegel als während des Tages und schlossen daraus ebenso wie Deschamps et al. (46) auf einen Tag-Nacht-Rhythmus der Insulinsekretion. Letztere stellten eine maximale Insulinsekretion gegen 11 bis 12 Uhr fest. Dieser Zeitpunkt entspricht bei der hier vorgenommenen Glucose-Maltose-Infusion, bei Zugrundelegung eines Infusionsbeginns gegen 8 Uhr am Morgen, den Blutabnahmen zur 165. bis 255. Minute der Infusion. Zu dieser Zeit hat die Durchschnittskurve der gemessenen Insulinwerte ihr Maximum bereits überschritten und zeigt eine konstante Schwankung der Werte um ca. 70 µU/ml.

In Übereinstimmung mit dem Erreichen des "steady-state" der Blutglucose zur 165. Minute ist zu diesem Zeitpunkt ebenfalls ein Gleichgewicht des Insulinspiegels zu vermuten (Tab. 21, Abb. 2). Die Werte schwanken geringfügig und liegen bei einem Durchschnittswert von 68 µU/ml. Reaven und Farquhar (170) geben einen Durchschnittswert im "steady-state" bei gesunden Versuchspersonen - bei Infusion von 20 %iger Glucose mit einer Zufuhrrate von 0,36 g/kg Körpergewicht und Stunde und einer Infusionsdauer von 180 Minuten - um 55 µU/ml an. Die Insulinkonzentration im Gleichgewicht bezieht sich dabei direkt auf die Ausschüttung, i.e. die gemessenen Insulinwerte im "steady-state" können direkt als Widerspiegelung der Sekretion gewertet werden (170).

Es ist vielfach berichtet worden, daß die Insulinspiegel großen individuellen Schwankungen unterworfen sind (112, 142, 170 u.a.m.). Diese unterschiedlichen Insulinspiegel, auf die bereits Yalow und Berson (226), sowie Obenshain et al. (157) hingewiesen haben, lassen individuelle Unterschiede in der Ansprechbarkeit der beta-Zellen des Pankreas auf ein und denselben Glucosestimulus hin vermuten.

Aus diesem Grunde teilten Cerasi und Luft (30) ihre Versuchspersonen in "high" oder "low responders" ein, wobei die absolute Höhe des Plasmainsulins sehr variabel und relativ unabhängig vom Grad der Hyperglykämie war.

Unabhängig von einer gewissen Schwankungsbreite können jedoch grundsätzliche Gesetzmäßigkeiten bei Glucoseinfusion beobachtet werden: Blackard und Nelson (20) bemerkten nach einer intravenösen Bolusinjektion von 25 g Glucose eine schnelle Insulinsekretionsphase nach einer Minute mit nur drei bis vier Minuten Dauer und darauf folgend nach zehn Minuten eine langsame sekretorische Phase. Lerner und Porte (134) infundierten ebenfalls in Bolusform, wobei die Insulinfreisetzung der "frühen Phase" mit der Glucosedosis zunahm, und zwar bis zu einer Dosierung von 10 g Glucose; die "späte" Antwort stieg mit zunehmender Dosis weiter an. Die Quantität der Insulinsekretion der "frühen Phase" korrelierte eher mit der Glucosedosis als mit der venösen relativen Glucoseänderung.

Curry et al. (40) demonstrierten diesen zweiphasigen Insulinsekretionsmechanismus am isolierten perfundierten Rattenpankreas. Eine schnelle sekretorische Phase trat zwei Minuten nach Beginn der Glucoseinfusion ein und hielt ca. zwei Minuten an. Eine langsamere sekretorische Phase begann nach fünf bis sieben Minuten und nahm bis zum Ende der 60minütigen Perfusion zu. Die Insulinrezirkulation verwischt leicht den tiefsten Punkt zwischen den zwei Phasen (40).

Die erste, frühe Phase der Insulinsekretion soll unabhängig vom folgenden Blutglucoseanstieg sein (114): Diese erste Phase, in der die Glykämie noch unverändert ist, erscheine nur, wenn die verabreichte Lösung mit der Mundhöhle in Berührung komme (114). Dieses Ergebnis steht in Widerspruch zu oben erwähnten Berichten, wonach es eine frühe Insulinsekretionsphase sehr wohl auch nach intravenösen Infusionen gibt (20, 142, 213, 230 u.a.m.).

Nach der Beobachtung dieses spezifischen Insulin-Freisetzungsmodus folgte durch einige Autoren ein Erklärungsversuch dieses Phänomens (40, 166): Man führte den frühen Anstieg auf die Freisetzung von

gespeichertem Insulin zurück und den späten Anstieg auf die Sekretion von neu synthetisiertem Insulin (40). Einige stellten die These eines "2-Pool-Systems" auf: Ein Pool ist für die akute Freisetzung verantwortlich, ein anderer als zeitunabhängiges Kompartiment für Langzeit-Insulin-Antworten; jener steht mit der Insulinsynthese näher in Kontakt (166). Der akute Pool spielt eine wichtige Rolle bei der Festlegung des nachfolgenden Ausmaßes des Glucoseabfalles und die Freisetzung aus dem langsamen Pool ist vom Glucosemetabolismus direkt abhängig. Die Sekretion aus dem akuten Pool wird durch das Zusammenspiel von Kohlenhydrattolerenz, dem basalen Insulinwert und der Größe des Pools geregelt (166).

Im Rahmen dieser Glucose-Maltose-Infusion ist die Frühphase der Insulinsekretion nicht erfaßt worden, da die erste Bestimmung des Seruminsulins erst nach einer Infusionszeit von 15 Minuten erfolgte und von diesem Zeitpunkt an nur eine kontinuierliche Zunahme des Insulinspiegels festgestellt werden konnte (Abb. 2). Ein erster Gipfel wird nach 75 Minuten, ein zweiter,nach zwischenzeitlichem Abfall des Spiegels, nach 125 Minuten beobachtet.

4.2.2.3 Die wechselseitige Abhängigkeit von Glucose- und Insulinspiegel

Unter Berücksichtigung der besonderen Funktion des Insulins im Stoffwechsel (s.u.) kann angenommen werden, daß sich die Blutspiegel von Glucose und Insulin bei Glucoseinfusion gegenseitig beeinflussen. Felber (58) beobachtete, daß die Insulinkurve der Glucose ziemlich genau folge, doch jeweils deutlich zeitlich versetzt; im Gegensatz dazu stellten Malherbe et al. (142) die These auf, daß Blutzucker- und Plasmainsulinspiegel nicht parallel verlaufen würden. Sie bemerkten einen frühen und großen Anstieg der Blutzuckerwerte, hingegen einen ständigen und langsamen Anstieg des Insulins bis zum Ende der Glucoseinfusion (Dauer 150 Minuten). Eine mgöiche Ursache für diese voneinander abweichenden Ergebnisse liegt in der Tatsache einer anfänglichen Stoßinfusion, die Malherbe et al. (142) über drei Minuten mit einer Dosierung von 0,33 g Glucose/kg Körpergewicht und Stunde durchführten, denn gewöhnlich wurde bemerkt, daß Glucoseinjektionen zu einem Zustand der verbesserten Glucosetoleranz führen (204).

Porte und Pupo (166) stellten 1969 fest, daß Glucosezufuhr zwar einen Insulinanstieg mit sich bringt, dieser aber keine einfache lineare Beziehung zwischen Plasmaglucose und Insulinkonzentration erkennen läßt; eine kurze Glucoseinfusion von etwa 10 mg/min veranlaßte zwar einen parallelen Anstieg von Glucose und Insulin, eine Fortführung der Infusion über 20 Stunden war jedoch mit einem "paradoxen" Abfall der Glucose und einem kontinuierlichen Anstieg des Insulins verbunden. Die Ergebnisse der vorliegenden knapp sechsstündigen Infusion entsprechen dieser Beobachtung (Tab. 21, Abb. 2).

Bei oraler Zufuhr von Glucose wurde ebenfalls eine Abhängigkeit der Höhe des Insulinspiegels von der Glucosezufuhrrate festgestellt, aber nur bis zu einer Zufuhrrate von 1,0 g Glucose/kg Körpergewicht und Stunde (145). Im allgemeinen liegen die Insulinspiegel in Relation zu den Blutglucosespiegeln bei oraler Zufuhr wesentlich höher als bei intravenöser Verabreichung der Glucose; doch kann man bei oraler Zufuhr unabhängig vom Grad der Belastung niemals einen ähnlich hohen absoluten Blutglucosespiegel erreichen wie nach intravenöser Zufuhr des Kohlenhydrats (145).

Man vermutet eine lineare Beziehung zwischen früher Insulinfreisetzung und intravenös zugeführter Glucosedosis über einen konstanten Zeitraum (230), da der Anstieg der arteriellen Blutglucose eine lineare Funktion der intravenösen Glucosedosis ist. Daraus folgt, daß die frühe Insulinsekretion in linearer Abhängigkeit von dem Anstieg der arteriellen Blutglucose steht.

In der vorliegenden Arbeit ist der Versuch einer Berechnung von mathematisch-statistischen Abhängigkeiten zwischen dem Blutglucose- und Insulinspiegel unternommen worden (Tab. 32, 33), Interpretationsversuche müssen sich aber trotzdem auf eine Betrachtung der im Blut gemessenen Werte beschränken. Es läßt sich erkennen, daß die Insulinkurve im großen und ganzen zeitlich parallel verschoben dem Bild der Glucosekurve folgt, läßt man den Abfall des Insulinspiegels zur 105. Minute außer Betracht. Der Anstieg des Insulinspiegels ist zwar langsamer - er erreicht ein erstes Maximum nach 75 Minuten, die Glucosekurve bereits nach 45 bis 75 Minuten -, den Zustand des "steady-state" erreichen beide Blutspiegel

aber nahezu gleichzeitig zur 165.bis 175. Infusionsminute. Der Abfall nach Infusionsende verläuft ebenfalls parallel.

4.2.3 Die Wirkung des Insulins

Wesentlich für die Thematik dieser Untersuchung ist die Beeinflussung des Glucose- und, in der Folge, Maltosestoffwechsels durch den Insulinspiegel.

Die Leber mit ihrer Vielfalt von Funktionen im Stoffwechsel spielt eine ganz besondere Rolle in der Beziehung zwischen Glucose und Insulin. Das vom Pankreas sezernierte Insulin gelangt nur zum Teil in den großen Kreislauf: Das Pankreasvenenblut passiert zuerst über die Vena porta die Leber, so daß dort Insulin vom Lebergewebe aufgenommen werden kann. Etwa 50 % des Insulins im Pfortaderblut werden während der Leberpassage entfernt. Grob gesehen wird durch Insulin der Leberstoffwechsel von Glucosebildung auf Glucoseabbau umgeschaltet, nach Insulinapplikation wird dem Pfortadergebiet Glucose entzogen. Diese Fähigkeit des Insulins ist sowohl in vivo (139, 200, 202), als auch in vitro (117, 152) erforscht, sein Einfluß auf basale Spiegel ist noch nicht definiert worden.

Die An- oder Abwesenheit von Insulin bestimmt eher die Dauer des Abfalles der Glucoseabgabe durch die Leber als die absolute Höhe dieses Abfalles (32). Madison et al. (138) untersuchten dieses Phänomen an Hunden, ohne zu finden, wie hoch die maximale Aufnahmekapazität der Leber für Glucose - unter dem Einfluß von Insulin - ist. Obwohl mit steigender Glucosebelastung des Organismus der Prozentsatz der von der Leber utilisierten Menge abnahm, fiel er bei Hunden nie unter 24,4 %; der Gesamtanteil der aufgenommenen Glucose nahm also langsam zu.

4.2.4 Der Insulin-Glucose-Quotient

Perley und Kipnis (163) haben vorgeschlagen, den Insulinwert durch den im "steady-state" erreichten Glucosespiegel zu dividieren, um so die "Angemessenheit des Insulinspiegels" beurteilen zu können (Tab. 22, Abb. 6). Reaven und Farquhar (179) errechneten einen Wert von 0,34 für den Insulin-Glucose-Quotienten bei Infusion von

nur 0,36 g Glucose/kg Körpergewicht und Stunde; im vorliegenden Versuch beträgt der Insulin-Glucose-Quotient 0,54 (Tab. 22, Abb. 6). Daraus folgt, daß im Gleichgewichtszustand bei Verwendung einer (wenn auch höher dosierten) Glucose-Maltose-Infusion, insgesamt im Vergleich mit den errechneten Glucosewerten, ein höherer Insulinspiegel vorliegt. Ein eventueller Einfluß der Maltose bleibt zur Zeit ungeklärt.

Reaven und Farquhar (170) fanden bei Glucoseinfusionen bei Probanden mit mildem Diabetes einen Insulin-Glucose-Quotienten von 0,56.

Der I/G-Quotient steigt im Laufe der Glucose-Maltose-Infusion kontinuierlich bis zu einem Maximalwert von 0,62 zur 135. Infusionsminute an (Tab. 22, Abb. 6). Die graphische Darstellung des I/G-Quotienten (Abb. 6) zeigt annäherungsweise einen Gleichgewichtszustand zusammen mit der Glucose- und Insulinkurve zur 165. bis 175. Infusionsminute. Ein Anstieg des I/G-Quotienten wird mit einer geringeren "Insulinempfindlichkeit" erklärt (144).

Den stärkeren Anstieg des I/G-Quotienten morgens postprandial sehen Malherbe et al. (141) als "resistance" gegen die Hormonwirkung infolge eines erhöhten Plasmacortisolspiegels am Morgen. Nach Befunden von Nowell (156) an Mäusen ist die Insulinempfindlichkeit abends am niedrigsten. Die Abnahme der Insulinempfindlichkeit der Gewebe im vorliegenden Versuch wäre dann u.U. auf die gleichzeitige Maltoseinfusion zurückzuführen.

4.2.5 Der Abbau des Insulins

Beim Menschen werden mehr als 50 % markierten Insulins, intraportal injiziert, bei einer einzigen hepatischen Passage entfernt (121). Darüber hinaus scheint der Prozentsatz des Insulins, der von der Leber aus dem Blutkreislauf entfernt wird, mit der Höhe der Insulinkonzentration zu variieren (160); das Insulin wird von einer hepatischen Insulinase abgebaut.

Die metabolische Clearance von Radiojod-Insulin beim Gesunden beträgt 225 ml/min (84), die renale Insulinclearance soll 200 ml/min erreichen (84, 203).

4.2.6 Diskussion der Ergebnisse einer Versuchsperson (H.Z.(13)) mit möglichem Prädiabetes

4.2.6.1 Stadieneinteilung des Diabetes mellitus

Im allgemeinen grenzt man drei Formen der diabetischen Stoffwechselstörung voneinander ab: Prädiabetes, latenter Diabetes und manifester Diabetes mellitus. Unter den Zustand des Prädiabetes reiht man die Phase im Leben eines Zuckerkranken ein, die von der Konzeption bis zur ersten faßbaren Störung des Kohlenhydratstoffwechsels reicht. Bei diesen Patienten fallen die Glucosebelastungstests normal aus (36, 148, 182).

Von besonderer klinischer Bedeutung ist die Patientengruppe mit latentem Diabetes mellitus, die sich definitionsgemäß durch die fehlende Glucosurie und die bereits pathologisch erniedrigte Glucosetoleranz vom Prädiabetes unterscheidet (147, 182, 183).

Der manifeste Diabetes mellitus zeichnet sich durch erhöhte Blutzuckerwerte unter normalen Alltagsbedingungen und eine Glucosurie aus, zusätzlich treten die klassischen Diabetessymptome auf.

Der Proband H.Z.(13) fiel im Lauf der Infusionsperiode und nach Bestimmung aller Parameter durch einen gegenüber den Normalpersonen erhöhten und deutlich verzögerten Glucoseanstieg auf (Tab. 16, 17, Abb. 12, 13). Der Proband zeigte im Nüchternurin keine Glucosurie, ein nicht unbeträchtlicher, wenn auch ebenfalls verzögerter Insulinanstieg ist während des Infusionsversuches erzielt worden.

Ein oraler Glucosetoleranztest mit einer Belastung mit 50 g Glucose, den der Proband bei der dem Versuch vorangehenden Anamnese angab, war negativ ausgefallen. Möglicherweise stellt die hier gewählte Zufuhrrate eine größere Belastung als der normale orale Glucosetoleranztest dar. Die weitere Beobachtung des Probanden wird diese Frage erst nach Jahren endgültig klären können.

4.1.6.2 Diagnostische Wertigkeit der verschiedenen Provokationstests

Eine Reihe von Belastungsmethoden zur Erfassung des latenten Diabetes mellitus hat sich klinisch bewährt: die einfache orale Glucosebelastung (oGTT), die doppelte orale Glucosebelastung nach Straub-Traugott (201) und die intravenöse Glucosebelastung, die durch Berechnung des sogenannten Glucose-Assimilationskoeffizienten K_G eine Erfassung der Glucosetoleranz ermöglicht (4, 35, 94, 113, 119, 183). Auch andere Methoden, wie der intravenöse Tolbutamidtest oder der Cortisontoleranztest beruhen auf einer einmaligen raschen Zufuhr der Testsubstanzen. Aus den spezifischen Veränderungen verschiedener Stoffwechselparameter schließt man auf den Schweregrad einer diabetischen Stoffwechsellage (25, 37, 57, 182, 211, 224). Ein Vergleich der Ergebnisse verschiedener Belastungsproben beim gleichen Patienten zeigt aber, daß diese häufig nicht übereinstimmen (154, 161). Einige Autoren sind der Überzeugung, daß der oGTT der empfindlichste Test sei (36, 161, 190). Gegenüber der einfachen oralen Glucosebelastung oder der Staub-Traugottschen Glucosedoppelbelastung bietet die intravenöse Glucosebelastung und approximative Bestimmung der Glucosetoleranz den Vorteil, daß der nicht unbeachtliche Störfaktor der Glucoseresorption entfällt (147), der oGTT kann also durch viele Störfaktoren modifiziert werden und ist meist erst im Stadium des manifesten Diabetes mellitus regelmäßig erhöht.

Scriba et al. (182) konnten mit Hilfe ihrer Versuche zeigen, daß von 19 Patienten, die nach dem intravenösen Glucosetoleranztest an einem latenten Diabetes erkrankt waren, nur sieben bis zehn Patienten bei der Durchführung des oGTT pathologische Blutzuckerwerte aufwiesen. Die Autoren kamen daraufhin zu dem Resultat, daß der oGTT, zumindest bei Belastung mit üblicherweise nur 50 g Glucose, dem intravenösen Glucosetoleranztest unterlegen ist.

Somit ist verständlicher, warum der Proband H.Z.(13) zwar einen normalen oGTT bei Belastung mit 50 g Glucose in der Vorgeschichte angeben konnte, bei der nicht unbeträchtlichen Belastung mit 1,0 g Kohlenhydrat/kg Körpergewicht und Stunde hingegen pathologische Werte zeigte.

4.2.6.3 Der Blutglucosespiegel

Der Nüchternwert der Blutglucose des Probanden H.Z.(13) lag bei 97,8 mg/100 ml und damit über dem Durchschnittswert der zwölf gesunden Versuchspersonen von 88,7 mg/100 ml. Der Nüchternwert von Patienten mit "mild diabetes" war bei Reaven und Farquhar (170) signifikant erhöht und Zöllner und Heuckenkamp (236) gaben als Durchschnittswert von elf Patienten mit asymptomatischem Diabetes mellitus 101 mg/100 ml an.

Im weiteren Verlauf der Infusion kommt es beim Probanden H.Z.(13) zu einem starken Anstieg der Glucose im Plasma (Abb. 12), der erst nach 105 Minuten - im Gegensatz zur 45. bis 75. Minute bei Gesunden - seinen höchsten Wert mit 267.3 mg/100 ml erreicht. Der Maximalwert der gesunden Versuchspersonen beträgt 133 mg/100 ml. Die Beobachtung eines "steady-state" des Blutglucosespiegels ist bei dem Probanden H.Z. (13) nicht möglich; dagegen beschreiben Heuckenkamp und Zöllner (105) bei Versuchen beim asymptomatischen Diabetes ein "steady-state", allerdings erst gegen Versuchsende der etwa sechsstündigen Glucoseinfusion. Die Befunde stimmen mit den Angaben anderer Autoren in wesentlichen Punkten überein (170, 174, 182, 236). Ricketts et al. (174) fanden signifikant erhöhte Blutglucosewerte bei Versuchspersonen mit Prädiabetes nach einer halben, einer und nach zwei Stunden Glucosezufuhr zusammen mit normalen oder erhöhten Insulinwerten. Die Blutglucosekonzentrationen von Patienten mit "mild diabetes" waren sowohl vor Beginn der Infusion, als auch zu jedem Zeitpunkt während der Infusion signifikant erhöht (170). Diese Patienten waren hyperglykämisch trotz einer adäquaten Insulinsekretion (170). In Übereinstimmung mit den Angaben von Scriba et al. (182) erfolgt der Abfall der Blutzuckerkonzentration bei dem Probanden mit einem möglichen Prädiabetes langsamer als bei Stoffwechselgesunden.

Aufgrund dieser Ergebnisse wird angenommen, daß der Proband H.Z.(13) an einem Prädiabetes erkrankt ist. Eine konstante Dauerinfusion könnte also zur Unterscheidung zwischen normalen und diabetischen Probanden von Wert sein. Diese Methode entspricht den physiologischen Verhältnissen eher als eine Stoßbelastung. Weitere Studien sind zur Klärung dieser Frage jedoch erforderlich.

4.2.6.4 Der Blutmaltosespiegel

Der Proband H.Z.(13) zeigte einen gegenüber den zwölf gesunden Versuchspersonen zwar verzögerten, aber insgesamt ähnlich hohen Anstieg der Blutmaltose (Tab. 16, Abb. 12). Das Maximum liegt hier bei 273,0 mg/100 ml und wird zur 315. Infusionsminute erreicht, dort bei 300,7 mg/100 ml zwischen der 315. bis 345. Minute. Ein "steady-state" des Maltosespiegels im Blut bildet sich, ebenso wie bei der Glucose, nicht aus. Insgesamt ist die Abweichung der Blutmaltose des Probanden H.Z.(13) vom Durchschnitt sehr gering und würde die Diagnose eines Prädiabetes nicht erlauben, wenn nicht der Verlauf der Blutglucose den Verdacht auf eine prädiabetische Stoffwechselsituation zuließe.

4.2.6.5 Der Seruminsulinspiegel

Beim latenten Diabetes mellitus werden gleiche oder sogar höhere Insulinwerte beschrieben als bei gesunden Versuchspersonen (170) und das Verhalten des Plasmainsulins im Verlauf einer Glucosedauerinfusion unterscheidet sich nicht wesentlich von demjenigen Gesunder (109); es kommt zu einem initial verzögerten, aber kaum geringeren Plasmainsulinanstieg (109, 213).

Der Nüchternwert des Probanden H.Z.(13) liegt mit 20 µU/ml sogar unter dem Durchschnittswert der zwölf gesunden Versuchspersonen, der dort 28 µU/ml betrug. Der Nüchternspiegel des Insulins soll beim Diabetiker höher liegen als bei gesunden Kontrollgruppen (213, 170). Bagdade et al.(7) sind zudem der Meinung, daß der relative Anstieg des Insulins über den Nüchternwert und nicht der Absolutwert des zirkulierenden Insulins ein Unterscheidungskriterium zwischen gesunden Versuchspersonen und Diabetikern darstellt.

4.2.6.6 Die Ausscheidung und die Verwertung der Kohlenhydrate

Die Gegenüberstellung zwischen den Ergebnissen des Probanden H.Z.(13) und den Durchschnittswerten der zwölf Versuchspersonen zeigt folgendes:

	H.Z.(13)	Glucose-Maltose-Infusion (n=12)
Gesamte Ausscheidung in den Urin		
Glucose (g)	33,7	21,8
Maltose (g)	63,6	75,5
Verwertung Glucose (%)	83,7	89,4
Maltose (%)	69,2	62,7

Die Glucoseausscheidung in den Nüchternurin lag bei dem Probanden mit einem möglichen Prädiabetes innerhalb der physiologischen Breite. Mit ansteigendem Blutglucosespiegel nimmt das Ausmaß der Glucosurie zu, fällt mit dem Überschreiten des Glucosemaximums im Blut aber nicht ab, sondern behält eine gewisse Höhe bei (Abb. 13). Von einem "steady-state" der Glucose kann weder im Blut noch im Urin die Rede sein. Die renale Glucoseausscheidung bei dem Probanden H.Z.(13) ist insgesamt höher als diejenige Gesunder. Trotzdem werden innerhalb von sechs Stunden 83,7 % der zugeführten Glucose umgesetzt. Zöllner und Heuckenkamp (236, 105) geben unter vergleichbaren Versuchsbedingungen bei Glucosereininfusionen mit einer Zufuhrrate von 0,5 bzw. 1,0 g/kg Körpergewicht und Stunde eine Verwertung von 93 bzw. 90 % beim asymptomatischen Diabetiker an. Die Maltoseverwertung beim Probanden H.Z.(13) ist mit 69,2 % gegenüber 62,7 % bei den gesunden Versuchspersonen höher.

4.2.7 Zusammenfassung

Das wohl wesentlichste Ergebnis bei der Betrachtung der Insulinwerte, die sich aufgrund der Serumbestimmungen bei zwölf Versuchspersonen ergaben, ist die Tatsache der großen individuellen Schwankungsbreite der Werte, wie sie beim Glucose- und selbst beim Maltosespiegel nicht gefunden werden. Die Aufstellung einer Durchschnittskurve und die Forderung nach einer gewissen Relevanz der Werte ist so nur mit Vorbehalt möglich. Trotzdem zeigen Insulin- und Glucosekurve einen ähnlichen, allerdings parallel verschobenen, Verlauf.

4.3 Glucose-Maltose-Infusionen im Vergleich mit Maltoseinfusionen

4.3.1 Literaturübersicht

Aufgrund bereits vorhandener Veröffentlichungen stellten Weser und Sleisinger (218) das Postulat auf, daß zirkulierende Maltose im Blut von extraintestinalen Maltasen hydrolysiert und in der Folge metabolisiert werden könne. Die intravenöse Infusion von 10 g Maltose in 100 ml Wasser führte zu folgenden Ergebnissen: Der Blutzucker stieg nicht an, es folgte keine signifikante Disaccharid-Ausscheidung in den Urin, d.h. menschliches Serum besitzt, im Gegensatz zur Ratte, keine Maltase-Aktivität. Nach intravenöser Injektion von 5 mg ^{14}C-Maltose bei Ratten wurde das Isotop ebenso wie die Glucose ausgeschieden, und zwar zu 3 bis 4 %. Nach Entfernung verschiedener Organe zeigten Dünndarm und Niere die höchste Radioaktivität und es schien möglich, daß die Niere, im Gegensatz zur Leber, für Maltose permeabel sei und bei der Ratte im Maltose-Metabolismus eine größere Rolle spielen könnte als die Leber.

Weser und Young (234) nahmen an, daß Maltose vor einem weiteren metabolischen Abbau der intravaskulären Hydrolyse zu Glucose unterzogen wird. Infolgedessen schien den Autoren der Effekt des Insulins auf die Maltose- bzw. Glucose-Utilisation bei der Ratte wesentlich. Ratten erhielten 50 mg Glucose intravenös bzw. ^{14}C-1-Maltose mit oder ohne 0,2 U Insulin. $^{14}CO_2$ wurde für einen Zeitraum von sechs Stunden gesammelt; andere Versuchstiere wurden eine Stunde nach der Injektion getötet, um die Lipid-Aufnahme in den Nebenhoden zu testen.
Der Prozentsatz des entstandenen $^{14}CO_2$ bei Glucose- und Maltosezufuhr mit und ohne Insulin blieb der gleiche, lediglich die Oxidation der Zucker ging bei Insulinzugabe schneller vonstatten. Dagegen war ein signifikanter Effekt des Insulins auf die Inkorporation beider Kohlenhydrate in das Nebenhodenfett zu beobachten, die Aktivität stieg in beiden Fällen - Maltose- bzw. Glucoseinjektion - auf nahezu den doppelten Wert an. Die Maltose zeigte lediglich ein späteres Ansteigen der $^{14}CO_2$-Expiration unter Insulingabe als Glucose, so daß ein "Vorprodukt" in der Hydrolyse von

Maltose zu Glucose angenommen werden mußte, dessen Bildung eine gewisse Zeit in Anspruch nahm.

Um das Verhalten der Maltose am Menschen zu prüfen, injizierten Young und Weser (233) Versuchspersonen 25 g Glucose bzw. Maltose und untersuchten in den folgenden zwei Stunden die Konzentration der freien Fettsäuren, Insulin, Glucose und des Gesamtzuckers bzw. der totalreduzierenden Substanzen: Die Blutglucose stieg im Gegensatz zur Gesamtzuckerkonzentration nicht an und nur 3 % der Maltose wurden nach Maltosegabe im Urin gefunden. Man beobachtete einen dreifachen Insulinanstieg (vierfach nach Glucosegabe).
In einem zweiten Experiment injizierten sie 10 g Maltose, die 5µCi ^{14}C-U-Maltose enthielt und sammelten sechs Stunden lang das ausgeatmete $^{14}CO_2$. Durchschnittlich 61 % der injizierten Radioaktivität fand sich als $^{14}CO_2$, 8 % des injizierten ^{14}C im Urin. So wurde nach den Aussagen von Young und Weser injizierte Maltose ähnlich metabolisiert wie Glucose, dazu zu einem hohen Prozentsatz verwertet; Maltose könnte also nach diesen Ergebnissen in der parenteralen Ernährung von Interesse sein.
Dierkes, Büsing und Reinauer (47) inkubierten bei ihren Versuchen am Menschen frisches Serum von Probanden mit hydrierten Maltooligosacchariden, die Aktivität der Serumamylase war jedoch so gering, daß sie nicht erfaßt werden konnte.
Nach Infusion von 1 g Maltodextrin/kg Körpergewicht schieden Probanden innerhalb von sechs Stunden 39 % in den Urin aus, infundierte man stattdessen reduziertes Maltodextrin, so schieden sie 44 % der infundierten Kohlenhydratmenge aus. Mit Hilfe zusätzlicher Versuche an Ratten fanden die Autoren heraus, daß Säugetiere parenteral injizierte reduzierte Oligosaccharide schlechter als nichtreduzierte Oligosaccharide verwerten können. Aus diesem Grunde scheiden die reduzierten Oligosaccharide als Infusionskohlenhydrate in der Therapie aus, enteral hingegen können sie verwertet werden.

Tanaka (205) infundierte während der Durchführung einer Laparotomie 500 ml 10 %iger Maltose über einen Zeitraum von 60 Minuten. Man beobachtete einen mäßigen Blutglucoseanstieg, die Maltosekonzentration stieg schnell an und nahm sofort wieder ab, Insulin stieg ein wenig an. Die Urinausscheidung, gesammelt über zwölf Stunden, ergab einen Verlust von 31 % des Gesamtzuckers.

Aufgrund dieser Ergebnisse erscheint die abschließende Aussage von Tanaka unverständlich, daß die Maltose ebenso gut metabolisiert werde wie andere Kohlenhydrate, sogar unter Operationsbedingungen.

Yoshitake et al. (231) infundierten 1 g Maltose/kg Körpergewicht und Stunde über einen Zeitraum von 90 Minuten. Bleiben die Ergebnisse der Patienten unberücksichtigt, so ergaben sich folgende Resultate bei stoffwechselgesunden Versuchspersonen: Der Blutglucosespiegel stieg um 10 % über den Ausgangswert, Insulin nur geringfügig, die Lactat- und Pyruvatspiegel nahmen an Höhe ab, und 13 % der zugeführten Maltose wurden ausgeschieden. Die Maltose solle also eine osmotische Diurese erzeugen, wenn der Zucker in einer höheren Rate zugeführt wird, als er verwertet werden kann. Die Fähigkeit der Verwertung der Maltose schien in dieser Arbeit bei Nichtdiabetikern größer als bei Diabetikern.

In einer weiteren Arbeit verglichen Young und Weser (232) den Stoffwechselweg der Maltose mit dem der Glucose. Sie gaben dazu intravenös 25 g Maltose mit 5 µCi ^{14}C-U-Maltose oder 25 g Glucose mit 5 µCi markierter Glucose und sammelten sechs Stunden lang $^{14}CO_2$ und ^{14}C-Urin und entnahmen Blutproben. Dabei wurden Maltose und Glucose in gleichem Maß zu $^{14}CO_2$ oxidiert, nur wurde der Maximalwert bei Maltoseoxidation 100 Minuten später erreicht; Diabetiker zeigten allgemein einen verzögerten Anstieg. Die Blutglucose stieg lediglich nach Glucoseinfusion an, der Anstieg des Gesamtzuckers war nach Maltose- wie Glucoseinjektion durchaus vergleichbar. Die Ausscheidung von ^{14}C in den Urin war etwas größer nach Maltosezufuhr. Es wurden 45 bis 50 % der injizierten Radioaktivität ausgeschieden.
Intravenös zugeführte Maltose wurde unter diesen Versuchsbedingungen ebenso wirkungsvoll metabolisiert wie die Glucose, und zwar bei Diabetikern im selben Maße wie bei gesunden Versuchspersonen.

Sprandel, Heuckenkamp und Zöllner (199) verabreichten zehn gesunden Versuchspersonen 0,5 g Maltose/kg Körpergewicht und Stunde in Form einer 10 %igen Maltoselösung über einen Zeitraum von 345 Minuten. In dieser Zeit erfolgten Blutabnahmen; Urinproben

wurden ebenfalls regelmäßig gesammelt.
Obwohl der Blutglucosespiegel im Normalbereich blieb, war eine erhebliche Glucoseausscheidung zu beobachten; die Blutmaltose stieg langsam an und erreichte nach 285 Minuten ein Gleichgewicht, die gesamte Maltoseausscheidung betrug 30,4 % der zugeführten Menge. Das Seruminsulin stieg nicht an.
Freiwilligen Versuchspersonen infundierten Berg und Matzkies (10) über sechs Stunden Maltose mit einer Zufuhrrate von 0,25 g/kg Körpergewicht und Stunde in Form einer 20 %igen, elektrolythaltigen Lösung. Aufgrund der langen Infusionsdauer ergab sich ebenfalls ein "steady-state" der Maltose im Blut. Die totale Clearance der Maltose betrug 3,8 ml/kg und Minute, die Maltoseausscheidung 3,7 g/7 Stunden. Es trat keine Änderung der Blutglucose oder des Insulins ein, dagegen wurden 20,2 g Glucose/7 Stunden ausgeschieden. Diesen Wert hielten Berg und Matzkies für die Ursache der starken Diurese und die damit deutlich negative Flüssigkeitsbilanz. Die Elekrolyte im Serum fielen ab.
Damit besteht die Möglichkeit, durch Maltoseinfusionen eine osmotische Diurese mit Hilfe einer Glucosurie ohne Hyperglykämie zu induzieren, da die verstärkte diuretische Wirkung nicht über eine Erhöhung der Blutosmolarität, sondern durch eine vermehrte Freisetzung von Glucose aus Maltose in der Niere zustande kommt.

Als Ergänzung zu tierexperimentellen Untersuchungen infundierten Förster und Hoos (68) Maltose beim Menschen, da ihnen die einfache Übertragung der bisherigen günstigen Ergebnisse beim Tier auf den Menschen fraglich erschien.
Sie infundierten über acht Stunden eine Konzentration von 0,25 g Maltose/kg Körpergewicht und Stunde und über zwölf Stunden 0,125 g/kg Körpergewicht und Stunde. Bei der höheren Infusionsrate war selbst nach acht Stunden der Anstieg der Maltose im Blut noch nicht abgeschlossen, erst bei der geringeren Dosierung stellte sich ein "steady-state" ein. Der nach Infusionsende folgende langsame Abfall der Maltose spricht nach Förster und Hoos gegen einen guten Umsatz dieses Kohlenhydrats. Die Glucosekonzentration im Serum änderte sich nicht. Durch verschiedene Stoffwechselwirkungen konnte nachgewiesen werden, daß intravenös zugeführte Maltose metabolisiert wird.

Bei der niedriger dosierten Maltoseinfusion wurde vorwiegend Glucose ausgeschieden, erst bei der höheren Infusionsrate fand man zusätzlich Maltose im Urin. Etwa 25 bis 35 % der insgesamt infundierten Maltose wurde in Form von Glucose oder Maltose ausgeschieden.
Förster und Hoos kamen zu der Überzeugung, daß Maltose als ausschließliches Substrat der parenteralen Ernährung nicht geeignet sei, erst in Kombination mit Glucoseaustauschstoffen wird eine mögliche Verwendung diskutiert.

Narkotisierten Ratten wurden drei Stunden lang verschiedene Maltosekonzentrationen infundiert, an nicht narkotisierten Tieren wurden 72 Stunden dauernde Infusionen in Stoffwechselkäfigen durchgeführt (67). Zur Ergänzung perfundierten Förster und Hoos die isolierte Rattenleber.
Selbst bei der höchsten angewandten Dosierung wurde die zugeführte Maltose umgesetzt und im Blut stellt sich ein "steady-state" ein. Die renalen Verluste betrugen etwa 5 % der insgesamt infundierten Zuckermenge. Erst bei höherer Maltosedosierung konnte bei den narkotisierten Tieren ein Anstieg der Blutglucosespiegel registriert werden. Insgesamt war die Glucosekonzentration während der Maltosezufuhr nur wenig niedriger als bei einer gleichdosierten Glucoseinfusion.
Die schnelle hepatische Hydrolyse der Maltose im Perfusionsmedium war durch einen Anstieg der Glucose zu erkennen, jedoch kann die aus der Maltose stammende Glucose offensichtlich in der Leber nicht direkt metabolisiert werden. Maltose wurde nicht direkt in den Leberstoffwechsel miteinbezogen.
"Insgesamt gesehen können die tierexperimentellen Ergebnisse als Beweis für einen ausreichenden Umsatz von Maltose bei parenteraler Zufuhr angesehen werden" (67).

Zu entgegengesetzten Ergebnissen kamen Sprandel, Wolfram und Scholz (198), die den Metabolismus der Maltose an der perfundierten Rattenleber und isolierten Hepatozyten untersuchten. Sie prüften die Umwandlung von ^{14}C-Maltose in Glucose, Lactat und $^{14}CO_2$. Zur Durchführung des Versuches wurden die Leber von hungernden und nicht hungernden Ratten und isolierte Hepatozyten (Berry a. Friendzellen) verwandt.

Die maximale Glucoseproduktion betrug 3 mM/g und Stunde. Nur etwa 0,01 % der infundierten Radioaktivität wurde als $^{14}CO_2$ gefunden. Die Zufuhr von Maltose hatte keinen Einfluß auf die Sauerstoffaufnahme, die Lactatproduktion oder die Ketogenese.
Maltose diente also nicht als ein wesentliches Substrat für biosynthetische oder energieliefernde Prozesse, wenigstens nicht unter den Bedingungen der perfundierten Rattenleber.

Yoshikawa (228) gab neun an Diabetes erkrankten und 18 stoffwechselgesunden Patienten während einer Operation mit Hilfe der üblichen Anästhetika 1 g Maltose/kg Körpergewicht in einer halben Stunde.
Die Maltose im Blut zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern. Die Blutglucose stieg nach der Maltosezufuhr, Lactat und Pyruvat zeigten einen leichten Anstieg, die freien Fettsäuren und die Harnsäure änderten ihren Spiegel nicht. Die Maltoseausscheidung (14 bis 18 %) zeigte bei Diabetikern und Stoffwechselgesunden kaum einen Unterschied, jedoch war die Glucoseausscheidung bei den Diabetikern beträchtlich höher.

4.3.2 Der Metabolismus der Maltose

Maltose ist im Gegensatz zu Xylit und Sorbit ein wesentlicher Nahrungsbestandteil; sie ist das hauptsächliche Endprodukt der Verdauung von verwertbaren Nahrungspolysacchariden, das im oberen intestinalen Lumen nach oraler Aufnahme gefunden wird (42, 95). Im Blut ist sie physiologischerweise jedoch nicht vorhanden.

4.3.2.1 Die Resorption der Maltose bei oraler Zufuhr

Unter der "totalen Resorptionsmenge" eines Zuckers versteht man die Menge des Zuckers in mg, die während der Resorptionszeit aus dem Gastrointestinaltrakt aufgenommen wird (42). Da der Resorptionsmechanismus für Disaccharide aus dem Eintritt in die Mucosazelle, Hydrolyse und dem Austritt ins portale Blut besteht, nahm man an, daß der dritte Schritt (bei der Ratte) geschwindigkeitsbestimmend bei der Resorption von Disacchariden sei (42). Bei

oraler Maltosezufuhr bei der Ratte wird Maltose an der gleichen Stelle resorbiert wie die Glucose: in den proximalen 2/3 des Dünndarms. Bis zu 50 % des im Lumen gefundenen Zuckers waren freie Glucose (42). Beim Menschen hingegen wird Maltose nach Dahlquist und Borgström (43) zu einem beträchtlich geringeren Maß als Glucose aus dem Dünndarm resorbiert.

Bei späteren Untersuchungen war bei oraler Gabe von Maltose- oder Glucoselösungen die Resorption in Form der Glucose bei beiden Lösungen gleich (95, 137) bzw. bei Zufuhr von Maltoselösungen sogar größer (38, 90). Die Resorption nahm bei beiden Kohlenhydraten bis zu einem Prozentsatz von 90 % linear zu.

4.3.2.2 Der Maltosetransport in die Zellen

Der fehlende Anstieg der Blutglucose nach Maltoseinfusionen (60, 61, 71, 196, 197, 218) warf die Frage nach dem Ort der Maltosehydrolyse (die extra- oder intrazelluläre Lokalisation) und die Form des Transportes auf. Aufgrund ihres hohen Molekulargewichtes kann die Maltose die meisten Zellmembranen nicht passieren (67, 71); auch die Erythrozytenmembrane ist für Maltose impermeabel (128, 133). Förster et al. (68) schlossen von der fehlenden Membranpermeabilität der Maltose sogar auf die Unmöglichkeit des intrazellulären Umsatzes!

Es gibt einige Vermutungen über den Transportmodus und das mögliche Vorhandensein kompetitiver Transportmechanismen anderer Kohlenhydrate (130). Einig ist man sich nur darüber, daß wahrscheinlich kein Transport über ein insulinabhängiges Transportsystem vorliegt (71, 159, 208, 218, 228, 232, 234). Der Maltosetransport durch Zellmembranen hat sich auch bei extrahepatischen Geweben von Ratten als insulinunabhängig erwiesen (207); bei niederen Organismen wie Neisseria meningitidis u.a. wird die Maltose jedoch vorzugsweise gegenüber Glucose transportiert (33, 51, 62, 63, 97, 220, 222); hier gibt es also einen selektiven Transport in die Zellen (33, 97, 220, 222).

Die Möglichkeit von separaten Transfer-Mechanismen für Disaccharide ist nach Meinung einiger Autoren auch beim Menschen nicht auszu-

schließen, da ungespaltene Maltosemoleküle in Enterozyten gefunden wurden (38, 218, 233). Der Annahme von Berg und Matzkies (10), daß die Maltose auch bei intravenöser Zufuhr beim Menschen unverändert in fast alle Zellen aufgenommen wird, wird von Förster und Hoos (67) heftig widersprochen.

Die Unabhängigkeit eines eventuell vorhandenen Transfer-Mechanismus von der Wirkung des Insulins scheint heute sicher zu sein; ein mit Hilfe von gleichzeitigen Glucoseinfusionen provozierter Anstieg des Insulins wird an dieser Stelle des Maltosemetabolismus wohl noch keinen Einfluß auf die Quantität des Umsatzes haben können.

4.3.2.3 Die alpha-Glucosidase (Maltase)

Im Magen-Darm-Trakt wurden verschiedene Disaccharidasen mit unterschiedlichem Wirkungsbereich nachgewiesen (87). Eine Einheit einer Disaccharidase ist als die Menge des Enzyms definiert, die aus dem verwandten Substrat 1 mg Glucose in 60 Minuten unter Versuchsbedingungen freisetzt.

Von den fünf vorhandenen Maltasen haben drei Saccharase-Aktivität und eine zusätzlich Isomaltaseaktivität. Der Abbau parenteral zugeführter Maltose erfolgt vorwiegend über die lysosomale alpha-Glucosidase der Leberparenchymzellen ("saure Maltase", da mit einem pH-Optimum bei 4) (67, 70) und über eine alpha-Glucosidase der Nierenepithelien (103, 159, 176). Ob die saure Maltase in anderen Organen aufgrund oben erwähnter Zellimpermeabilität für Maltose auf das parenteral verabreichte Substrat einwirken kann, ist ungewiß.

Mit Hilfe von ^{14}C-markierter Maltose und Organhomogenaten bei Versuchen in vivo und in vitro konnte man die Verteilung der Maltase in den einzelnen Organen des Körpers bestimmen. Man fand das Enzym in seinen verschiedenen Erscheinungsformen - es schien unwahrscheinlich, daß eine einzige Organmaltase für die Hydrolyse der zirkulierenden Maltose verantwortlich ist (218) - mit absteigender Aktivität in Dünndarm und in geringerem Maße in Niere, Gehirn, Leber und Pankreas (47, 52, 82, 103, 126, 159, 218). Im

Harn entdeckte man Glucosidasen, die unter pathologischen Bedingungen ansteigen können (24, 168). Organe, die Maltase-Aktivität besitzen, sind also fähig, Maltose in vitro als Substrat für den Abbau zu verwenden.

Maltase-Aktivität wurde im Serum von Hunden, Mäusen und Ratten (212), dagegen nicht im menschlichen Serum gefunden (47, 199, 212, 218, 231)! Zirkulierende Maltose kann zwar im Gegensatz zu Lactose und Saccharose (218) von extraintestinalen Maltasen hydrolysiert und metabolisiert werden, aber nicht im menschlichen Serum; auch die intestinalen Disaccharidasen entfalten ihre Wirksamkeit intrazellulär (42). In der Niere wird die glomerulär filtrierte Maltose in den Nierentubuli (126) und intratubulär hydrolysiert. Andere Organe als Leber und Niere kommen somit nach den vorliegenden Untersuchungen für die Spaltung von parenteral zugeführter Maltose aller Voraussicht nach nicht in Frage. Im Dünndarm ist die Maltase-Aktivität gleichmäßig über alle Abschnitte verteilt - in unteren Darmanteilen sind die Aktivitäten gering (42) -; die Quantität der Maltase im Darm übertrifft bei weitem die benötigte Aktivität während der Resorption (42, 218), so daß die Verfügbarkeit der Maltase hier nicht begrenzender Schritt der Resorption ist.

Bei intravenöser Zufuhr müssen die Verhältnisse anders liegen, da es zu einem kontinuierlichen Anstieg der Maltose im Blut und zu einem beträchtlichen Verlust in den Urin kommt, doch ist der begrenzende Schritt ebenfalls nicht die Hydrolyse, sondern der Eintritt in die Parenchymzellen.

4.3.2.4 Die intrazelluläre Hydrolyse der Maltose

Der Abbau der Maltose verläuft über die Hydrolyse zur Glucose (67, 68, 71, 72, 234), bei der Ratte ist auch die intravaskuläre Hydrolyse möglich (42, 218, 234); daraus folgt, daß limitierend für den Maltoseumsatz immer der Glucoseumsatz ist. Das Ausmaß der Hydrolyse erreicht bei der Ratte (19, 42, 72, 159, 214, 217) und beim Menschen (68) fast vollständige Werte.

Die Zeitverschiebung zwischen der Verfügbarkeit der Glucose im Gegensatz zur Maltose wäre erklärbar durch die "Vorläufer-Produkt"-Beziehung, die eine gewisse Zeit in Anspruch nimmt. Die Aussagen der verschiedenen Autoren bezüglich der insgesamt langsamen Glucosefreisetzung stimmen überein (21, 72, 217, 234). Als Ursache für die verzögerte Abbaurate wurde die Spaltung der Maltose in einem schlecht zugänglichen Kompartiment der Zelle diskutiert (61). Die höchste gemessene Maltoseabbaurate betrug 8,5 mg Maltose/20 Minuten (61).

4.3.2.5 Die Rolle der Leber im Maltosestoffwechsel

Die Ergebnisse bei Versuchen an der Leber in vivo und an Leberhomogenaten in vitro sind fast ausschließlich an Tieren, im besonderen an Ratten, gewonnen worden (22, 67, 68, 71, 198, 218). Yoshimura et al. (230) stellten fest, daß die einzelnen Organgewichte von Ratten - auch das der Leber - nach Zufuhr von Glucose sowie Maltose höher waren. Förster und Hoos (67) sprechen der Maltose den Vorteil der überwiegend hepatischen Verwertung ab, bei Leberperfusionen kommt es zu keiner hohen Hydrolyserate und keinem raschen Anstieg der Blutglucose. Versuchstiere, die Maltoseinfusionen erhielten, hatten nach Versuchsende höhere Leberglykogenkonzentrationen. Für die Glykogenspeicherung aus Maltose ist allerdings Insulin unbedingt erforderlich (67).

Bei der isoliert perfundierten Rattenleber kann die aus der Maltose stammende Glucose jedoch nicht mehr in der Leber umgesetzt werden, im Gegensatz zu den Zuckeraustauschstoffen, bei denen auch in diesem speziellen Fall ein weitergehender Metabolismus möglich ist (67, 74, 75). Die Maltose ist also kein wesentliches Substrat für Stoffwechselprozesse in der Rattenleber (198).

4.3.2.6 Versuche mit radioaktiv markierter Maltose

Die Oxidation von intravenös zugeführter ^{14}C-Maltose zu $^{14}CO_2$ beweist, daß zirkulierende Maltose metabolisiert werden kann und aus dem relativ hohen Anstieg des $^{14}CO_2$ nach ^{14}C-Maltoseinfusion folgt, daß der Maltoseabbauweg die Oxidation zu CO_2 bevorzugt.

Über das Ausmaß der Oxidation im Vergleich zur Glucose gehen die Meinungen der einzelnen Autoren weit auseinander. Man spricht einerseits von einer höheren Oxidationsrate der Maltose (233), andererseits von einer ebenso großen bzw. ähnlichen Rate nach ^{14}C-Glucoseinfusion (61, 218, 228). Mit Hilfe von Versuchen und ^{14}C-Maltose wurde die Tatsache verifiziert, daß die Maltose zwar quantitativ genauso oxidiert wird wie Glucose,insgesamt erreicht die spezifische Aktivität des $^{14}CO_2$ aus Maltose aber später ein Maximum (8, 61, 89, 184, 218, 228, 232, 233, 234, 235). (Die Maltose hat eine längere Halbwertszeit als Glucose (68, 233); Yoshikawa et al. (228) fanden bei einer Zufuhr von 1 g Maltose/kg Körpergewicht in 30 Minuten eine Halbwertszeit von 45 Minuten.)

Es gibt Berichte darüber, daß sowohl die Oxidationsrate der Maltose zu CO_2, als auch die Aufnahme der Maltose in das Nebenhodenfett bei Ratten vergrößert ist, wenn gleichzeitig Insulin zugeführt wird (234). Die Frage nach einer Beeinflussung des Maltosemetabolismus durch Insulin - auf den verschiedensten Stufen des Abbauweges - ist darüber hinaus völlig offen. Da beim Menschen Versuche mit radioaktiv markierter Maltose nicht unproblematisch sind, muß die Frage, ob ein Insulin-Einfluß vorliegt, mit Hilfe anderer Parameter beantwortet werden.

4.3.3 Das Verhalten der Kohlenhydrate und des Insulins im Blut

4.3.3.1 Der Blutglucosespiegel

Bei Infusion von Maltose in einer Dosierung von 0,125 bis 0,5 g Maltose/kg Körpergewicht und Stunde und sogar bei Bolusinjektionen (218) kommt es bei gesunden Versuchspersonen zu keinem Anstieg des Serumglucosespiegels (60, 61, 71, 196, 197, 218) im Gegensatz zum Tierversuch, wo die Blutglucosekonzentration bei Ratten während Maltoseinfusionen nur wenig niedriger liegt als bei einer gleichdosierten Glucoseinfusion (67, 71). Eine geringfügige Änderung des Blutzuckerspiegels bzw. einen leichten Anstieg (s. Tab. 28) beschreiben mehrere Autoren (21, 68, 205, 231, 232). Der hyperglykämische Effekt bei oraler Zufuhr von Maltose entspricht genau dem einer oralen Glucosegabe (95) und braucht nicht weiter

erläutert zu werden (s. 4.3.2.1). In einigen Veröffentlichungen wird ein zum Teil signifikanter Blutglucoseanstieg nach Maltoseinfusion beschrieben (209, 228, 229, 232, 233, 234). Yoshikawa et al. (228) führten ihre Versuche an einer relativ großen Zahl von Patienten unter den Bedingungen einer Operation mit Halothannarkose durch und können somit zu einem Vergleich mit gesunden Versuchspersonen, unter Ruhebedingungen, nur bedingt hinzugezogen werden. Haslbeck und Bachmann (99) infundierten Maltoselösungen bei Diabetikern und Stoffwechselgesunden und fanden nur bei letzteren einen, zwar ebenfalls geringen, aber doch signifikanten Anstieg der Blutglucose.
Der Anstieg des Blutzuckerspiegels wird überwiegend durch den Wiedereintritt der Glucose aus den Organen in die Zirkulation erklärt (207, 232).

Der fehlende Anstieg der Blutglucose steht ansonsten in guter Übereinstimmung mit den relevanten Arbeiten anderer Autoren, bei denen selbst bei hohen Maltosedosen der Anstieg des Blutzuckers ausbleibt (21, 60, 66, 68).

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Veränderungen im peripheren Blut, insbesondere die Spiegel des Blutzuckers und Insulins, nach einer Maltoseinfusion ein geringeres Ausmaß zeigen als nach einer Glucoseinfusion (205, 232, 233).

4.3.3.2 Der Blutmaltosespiegel

Bei Maltosezufuhr kommt es zu einem deutlichen, kontinuierlichen Anstieg der Blutmaltosekonzentration (22, 60, 68, 99, 197, 199, 231, 232). Der Anstieg verläuft linear (99) und auch nach nur kurzer Bolusinjektion von 25 g Maltose ist eine erhöhte Konzentration über zwei Stunden nachweisbar (232). Die Rate des Maltoseanstieges im Blut erwies sich als dosisabhängig, und zwar in proportionalem Verhältnis (197).

Die im Blut erreichten Maximalwerte der Maltose schwanken bei Zufuhr von 0,5 g Maltose/kg Körpergewicht und Stunde um 220 mg/100 ml (199), bei der hier verwandten Glucose-Maltose-Infusion um 300 mg/100 ml; Finke und Reinauer (60) geben nur den Zeitpunkt

des maximal erreichten Spiegels bei zweistündigen Infusionsperioden an, nämlich gegen Ende des Versuches.

Bei Infusion von Maltose bei Tieren (Ratten) wird bei verschiedenen Infusionsraten relativ bald ein "steady-state" erreicht (67, 71, 72) und bei Fructoseinfusionen beim Menschen, z.B., findet man selbst bei Infusionsgeschwindigkeiten von 1,0 g/kg Körpergewicht und Stunde bereits nach etwa einer Stunde eine konstante Blutkonzentration (68, 104, 237). Bei Maltoseinfusionen beim Menschen wird das "steady-state" nicht so schnell erreicht, einige Veröffentlichungen berichten sogar von einem Ausbleiben eines konstanten Blutspiegels bei unterschiedlichen Versuchsbedingungen (s. Tab. 28) (22, 66, 68, 71, 196). Auch bei der Wahl einer Zufuhrrate von 0,5 g Maltose/kg Körpergewicht und Stunde finden sich ganz verschiedene Angaben in der Literatur: Sprandel, Heuckenkamp und Zöllner (196, 199) berichten von einem "steady-state" nach einer Infusionszeit von 285 Minuten, der Maltosespiegel beträgt dabei etwa 220 mg/100 ml. Förster, Hoos und Boecker (71) fanden nach 240 Minuten keinen konstanten Maltosespiegel und teilweise wurde selbst nach achtstündiger Infusionszeit kein "steady-state" im Blut festgestellt (68, 22).

Bei der hier durchgeführten Glucose-Maltose-Infusion ergab sich eine konstante Blutmaltosekonzentration ebenfalls nach 270 bis 285 Minuten (Tab. 3, 5), mit einem durchschnittlichen Spiegel von 300 mg/100 ml. Die zusätzliche Glucosezufuhr beeinflußt den Zeitpunkt des "steady-state" nicht, möglicherweise aber die Höhe des durchschnittlich erreichten Spiegels, der mit 300 mg/100 ml um 27 % über dem von Sprandel, Heuckenkamp und Zöllner (199) angegebenen Wert liegt.

Um der Frage nach einem tatsächlichen Erreichen des "steady-state" auf den Grund zu gehen, sind die Versuchspersonen willkürlich in zwei Gruppen eingeteilt worden (Abb. 3), nämlich in eine Gruppe, die bereits vor Infusionsende zur 315. Minute einen Abfall des Maltosespiegels zeigte (n = 5) und eine zweite, die nochmals einen Anstieg der Blutmaltose aufwies (n = 7). Bei den fünf Versuchspersonen mit einem Abfall des Spiegels wird mit Sicherheit ein "steady-state" zur 285. Minute erreicht, bei den sieben

Probanden mit einem Maltosespiegelabfall bieten sich zwei Möglichkeiten der Deutung an: Zum einen ist der Anstieg des Spiegels bereits von der 225. bis zur 345. Minute sehr gering (etwa 10 mg/100 ml), so daß man bereits zu dem frühen Zeitpunkt der 225. Minute von einem "steady-state" sprechen könnte; zum anderen darf nicht unberücksichtigt bleiben, daß trotzdem ein kontinuierlicher, wenn auch sehr geringer Anstieg der Blutmaltose vorhanden ist, den man eventuell als Zeichen einer überhöhten Zufuhrrate werten kann.

Da höchstens bei einer Infusionsrate von 0,125 g Maltose/kg Körpergewicht und Stunde ein sicheres "steady-state" des Maltosespiegels im Blut erreicht wird, kann man annehmen, daß die maximale Dosis, die man beim Menschen für die parenterale Ernährung sinnvoll einsetzen könnte, 0,125 bis 0,15 g Maltose/kg Körpergewicht und Stunde nicht übersteigen sollte (22, 68, 71). Die maximale Umsatzkapazität liegt bei Zufuhr von 0,125 g Maltose/kg Körpergewicht und Stunde (71).

Die verhältnismäßig lange Zeit - im Vergleich mit Glucose- und Fructoseinfusionen (104, 237) -, die die Maltose benötigt, um konstante Spiegel zu erreichen, läßt sich zum einen aus dem verzögerten Eintritt der Maltose in die Zellen erklären, die sie spalten können, zum anderen aus der ohnehin verlangsamt ablaufenden Hydrolyse (2. 4.3.2.4).

Berechnungen im "steady-state" sind im vorliegenden Fall mit den oben angeführten Vorbehalten möglich, da die Ausscheidung der Maltose zwischen der 240. bis 270. Minute ihr Maximum zeigt und von diesem Zeitpunkt an abfällt.

Die Angaben über das Verhalten der Maltose nach Infusionsende sind dahingehend sehr einheitlich, daß der Abfall der Maltose langsam erfolgt im Vergleich mit anderen Kohlenhydraten (22, 68, 71, 197); und zwar nimmt der Spiegel exponentiell bis zur 2., 4. und sogar 7. Stunde nach Infusionsende ab (60, 71, 91, 99). Der exponentielle Abfall des Kohlenhydrats wird auch durch die renale Ausscheidung des infundierten Zuckers erklärt; insgesamt spricht er für einen langsamen und schlechten Umsatz der Maltose beim Menschen.

4.3.3.3 Der Seruminsulinspiegel

Glucosezufuhr hat eine hormonelle Umstellung zur Folge, denn für ihre Verwertung wird Insulin benötigt, dessen Konzentration im Serum daraufhin auf hohe Werte ansteigt. Man kann also davon ausgehen, daß es sich bei einigen "Glucosewirkungen" eigentlich um Insulinwirkungen handelt.

Der Insulinanstieg nach oraler Zufuhr der Maltose ist unumstritten, er entspricht dem nach Glucosezufuhr (95, 145). Am perfundierten Rattenpankreas konnte gezeigt werden (210), daß es nach Stimulation mit einer Maltoselösung zu keiner Insulinfreisetzung kommt. Andere Autoren beobachteten auch beim Menschen keinen Anstieg des Seruminsulins (61, 196, 197, 199, 207).

Dagegen wurde bei Bolus- und Kurzzeitinfusionen von Maltose von einem geringeren Anstieg des Insulins berichtet (231, 232, 233). In einigen Veröffentlichungen wird der geringfügige Insulinanstieg, der über einen längeren Zeitraum besteht (231, 232, 233), auf eine eventuelle Depotwirkung der Maltose zurückgeführt (71). Young und Weser (232) bemerkten einen signifikanten Anstieg des Seruminsulins nach Maltoseinfusion, der das Dreifache der Insulinnüchternwerte betrug, obwohl die Blutglucose unverändert bzw. unter 95 mg/100 ml blieb. Dies würde die Vermutung nahelegen, daß der Metabolismus der Maltose doch Insulin benötige. Die intrazellulären Prozesse - Verfügbarkeit von Cyclo-Adenylat (39, 162) und Glucose-Phosphorylierung (26, 192) -, die Faktoren der Insulinsekretion darstellen, sind von der Maltose zu aktivieren. Damit in Einklang steht das Ergebnis, daß bei intakter Leberfunktion und in Anwesenheit von Insulin aufgrund der hohen stationären Glucosekonzentration in der Leber die Glykogenspeicherung bei Maltosezufuhr - gegenüber Vergleichsuntersuchungen mit Glucoseinfusionen - gesteigert ist (67). Dieser Effekt ist durch die für die Maltose charakteristische, dem Stoffwechsel vorausgehende, Hydrolyse innerhalb der Leberparenchymzellen bedingt. Insulin ist für die Glykogenspeicherung aus Maltose erforderlich.

Im vorliegenden Versuch wurde zusammen mit der Maltoselösung eine Glucoselösung gleicher Dosierung appliziert, um die Verwertung

der Maltose unter erhöhter Insulinsekretion zu prüfen. Eine Zunahme der Maltoseutilisation im Vergleich zu den Ergebnissen bei ausschließlicher Maltosezufuhr wurde damit aber nicht erreicht. Dies deckt sich mit der Beobachtung, daß zirkulierende Maltose eine Insulin-induzierte Hypoglykämie nicht verhindern kann (207). Die Hydrolyse der Maltose ist möglicherweise trotz Insulinsekretion zu langsam.

Die vorliegenden Untersuchungen ergaben keinen Hinweis darauf, daß Insulin den Einstrom von Maltose in die Zellen steigern könnte (233). Die zusätzliche Glucosezufuhr zeigte keine Vorteile für die Energiebilanz.

4.3.4 Die Ausscheidung und die Verwertung der Maltose

4.3.4.1 Die Gesamtzuckerausscheidung

Einen ersten Überblick über die Vielfalt der Resultate bei der Berechnung des Kohlenhydratverlustes bietet die Gesamtzuckerausscheidung, die noch nicht in die zwei relevanten Fraktionen, die Glucose und Maltose, aufgeteilt worden ist. In Tab. 30 sind die in der Literatur gefundenen Angaben unter Verzicht auf Nennung der verschiedenen Versuchsbedingungen zusammengestellt. Die Schwankungsbreite der Gesamtzuckerausscheidung beim Menschen bei Maltoseinfusionen liegt zwischen 4 % (99) und 39 % (47) bzw. 44 % nach 20 Stunden (199).

Entscheidend ist der Vergleich der Glucose-Maltose-Infusion mit den Maltoseinfusionen einer Zufuhrrate von 0,5 g Maltose/kg Körpergewicht und Stunde. Dazu zählen die Versuche von Sprandel, Heuckenkamp und Zöllner (196, 199) mit einer Gesamtzuckerausscheidung von 36,2 % und Förster, Hoos und Boecker (71) mit 30 %. Die Gesamtzuckerausscheidung bei Verabreichung einer Glucose-Maltose-Infusion mit einer Zufuhrrate von insgesamt 1,0 g/kg Körpergewicht und Stunde liegt mit etwa 25 % deutlich unter oben genannten Zahlen.

Die Gesamtzuckerverluste in den Urin nach Maltoseinfusion sind größer als nach einer gleichdosierten Glucoseinfusion (232);

darüber hinaus ist die Ausscheidungsrate infundierter Maltose gegenüber Glucose verzögert (232). Dies steht im Gegensatz zu der Isotopen-Ausscheidung nach Gabe von ^{14}C-Maltose, wo man eine schnelle Ausscheidungsrate, vergleichbar mit der nach Glucoseinfusion, fand (67). Die renale Ausscheidung der Glucose und Maltose war bei den Tieren recht gering (67), sie betrug weniger als 5 % der Infusionsmenge (67, 71, 72) bzw. nur 3 bis 5 % (218), maximal 8 % (230) der infundierten Kohlenhydratmenge. Die Maltose wurde teilweise unverändert, mit geringer oder gar keiner Umwandlung zu Glucose, ausgeschieden. Nach intraperitonealer Injektion wurden nur 8 bis 22 % der injizierten Menge im Urin gefunden (218).
Die Ergebnisse von Tierversuchen, die Maltoseausscheidung und damit die Verwertung betreffen, sind im Hinblick auf die verschiedenen Dosierungen nur mit Vorsicht auf den Menschen übertragbar.

4.3.4.2 Die Maltoseausscheidung

Die Unterschiedlichkeit der Versuchsanordnung dürfte bei der Höhe der Ausscheidungsraten der Glucose und Maltose besonders ins Gewicht fallen, und viele scheinbar widersprüchliche Angaben sind darauf zurückzuführen.

Die prozentuale Ausscheidung der Maltose in Form von Maltose schwankt zwischen
- 1 % (218) und
- 30 % (71, 159, 196, 199, 205, 229, 232, 233) (Tab. 28).

Die ausgesprochen geringen Prozentsätze von 1 bis 3 % wurden bei einmaligen Bolusinjektionen niedriger Dosierung beobachtet; mit Ausnahme der Arbeiten von Berg und Matzkies (10), bei denen in der Infusionslösung zusätzlich zur Maltose Elektrolyte vorlagen.

Bei Infusion von 0,5 g Maltose/kg Körpergewicht und Stunde über einen Zeitraum von 240 bis 345 Minuten fanden die Untersucher mit großer Übereinstimmung eine Maltoseausscheidung von 30 % der applizierten Dosis (Tab. 28). Der Vergleich mit der Glucose-Maltose-Infusion zeigt, daß die gleichzeitige Glucoseinfusion im Durchschnitt zu einem zusätzlichen Verlust der Maltose in den Urin von

knapp 7 % führt, ohne Berücksichtigung der Menge, die in Form von Glucose den Körper wieder verläßt. Sicher kann man sagen, daß möglicherweise methodisch bedingt, zumindest eine Tendenz der Verschlechterung der Maltoseverwertung durch die gleichzeitige Glucoseinfusion von diesem Ergebnis abzulesen ist.

Wesentlich bei der Betrachtung der Ausscheidungsmenge der Maltose in den Harn ist die Dosierung, da unter anderem eine positive Korrelation zwischen der Zufuhrrate einerseits und der Blutmaltose bzw. der Urinausscheidung der Maltose andererseits festgestellt wurde (228). Eine Verdreifachung der Dosis führte etwa zur Verdopplung der Ausscheidung. Nach den Berechnungen von Finke und Reinauer (61) korrelierte die Ausscheidung der Maltose direkt mit den Blutmaltosespiegeln und bis zu einer bestimmten Maltosekonzentration im Blut wurde hauptsächlich Glucose ausgeschieden, bei Überschreitung dieser Konzentration in zunehmendem Maße Maltose (22, 68, 71, 228). Die Zufuhrraten, bei denen diese "Grenzkonzentration" der Maltose im Blut gerade bzw. gerade nicht erreicht wird, wurden bestimmt (22, 60, 61, 68, 71): Bei Applikation einer Dosis von 0,125 g Maltose/kg Körpergewicht und Stunde fand man im Urin vorwiegend Glucose, bei Zufuhr von 0,25 und erst recht 0,5 g/kg Körpergewicht und Stunde einen verstärkten Glucoseverlust zusammen mit einer dosisabhängig zunehmenden Maltoseausscheidung.

Um den renalen Verlust der Maltose möglichst gering zu halten, sollte das Maximum der Maltosezufuhr also um 0,1 bis 0,15 g/kg Körpergewicht und Stunde liegen (22, 68, 71).

4.3.4.3 Die Glucoseausscheidung bei Maltoseinfusionen

Bei Verabreichung einer Infusion von Glucose und Maltose im Verhältnis 1 : 1 und einer Zufuhrrate von je 0,5 g/kg Körpergewicht und Stunde kommt es zu einer Ausscheidung von 25 % des insgesamt zugeführten Zuckers, 37 % der insgesamt zugeführten Maltose und 11 % der insgesamt zugeführten Glucose. Der Anteil der Maltose am Gesamtzuckerverlust beträgt 76 %, der der Glucose 22 %, wobei der Ursprung der Glucose offen bleiben muß.

Tab. 30 und 31 zeigen, daß bei Maltosezufuhr von 0,5 g/kg Körpergewicht und Stunde 16 % der Maltose in Form von Glucose den Körper wieder verlassen (199). Das Ergebnis der Glucose-Maltose-Infusion unterscheidet sich also zum einen von dem Ergebnis einer reinen Glucoseinfusion, bei der der Glucoseverlust bei der hier angewandten Zufuhrrate normalerweise etwa 1 % beträgt, statt 11 % bei der Glucose-Maltose-Infusion. Zum anderen besteht ein deutlicher Unterschied zu der Glucoseausscheidung bei ausschließlicher Maltosezufuhr von 0,5 g/kg Körpergewicht und Stunde, wo der Glucoseverlust etwa 16 % der Gesamtzuckerausscheidung beträgt (196, 199) - statt wie im vorliegenden Fall 22 %.

Aus dieser Gegenüberstellung folgt zum einen, daß die zusätzliche Maltosezufuhr einen das Übliche überschreitenden Glucoseverlust von etwa 9 % aufweist; auf der anderen Seite erhöht die gleichzeitige Glucosezufuhr die gewöhnliche Glucoseausscheidung bei Maltosezufuhr (0,5 g/kg Körpergewicht und Stunde) von etwa 16 auf ca. 22 %. D.h. man bemerkt einen zusätzlichen Glucoseverlust von etwa 8 % der insgesamt zugeführten Kohlenhydratmenge, was eine schlechtere Verwertung der Maltose bei gleichzeitiger Glucoseinfusion anzeigt.

Bei Infusion von nur 0,25 g Maltose/kg Körpergewicht und Stunde beträgt der prozentuale Anteil der freien Glucose am ausgeschiedenen Kohlenhydrat 7 bis 18 % bei sechsstündiger Zufuhr (61) und sogar nur etwa 3 % bei zweistündiger Zufuhr (99); eine signifikante Glucosurie wurde auch bei anderen kurzzeitigen Maltoseinfusionen beobachtet (218, 232, 233). Die freie Glucose kann in den Urinfraktionen des Gesunden gemessen werden, obwohl zu keinem Zeitpunkt der Untersuchung eine Hyperglykämie bestand (10, 22, 60, 61, 68, 197). Zusätzlich zu diesen Befunden scheint die renale Glucoseausscheidung während der Maltoseinfusion recht konstant zu sein (71, 72). Pro Stunde wurden ab einer bestimmten Dosierungsgrenze durchschnittlich etwa 2 g Glucose ausgeschieden, und zwar dann weitgehend unabhängig von zusätzlicher Dosiserhöhung und Geschwindigkeit der Maltosezufuhr (10, 68, 196). Die Ergebnisse bei Glucose-Maltose-Infusion stimmen damit überein (Tab. 10).

Auch bei Lactose-, Saccharose- und Galactoseinfusionen hat man eine ausgeprägte Glucosurie festgestellt (72, 110). Kleinzeller et al. (127) konnten nachweisen, daß es für Galactose und Glucose ein gemeinsames aktives Transportsystem in den Nierentubuli gibt: Die Zufuhr von relativ großen Galactosemengen führt zu einer kompetitiven Hemmung der Glucoseresorption, wodurch Glucoseverluste in den Urin auftreten, die etwa 2 bis 4 % der Gesamthexosenausscheidung betragen.

So diskutiert man die Möglichkeit, daß Maltose die Rückresorption von Glucose aus dem Primärharn hemmt. Die Maltose blockiert möglicherweise aufgrund der ähnlichen Struktur kompetitiv den Carrier für Glucose (71) bzw. die aus zwei Glucosemolekülen bestehende Maltose wird zwar an den Glucosecarrier gebunden, kann aber aufgrund ihrer Größe nicht transportiert werden (66).

Es ist bekannt (s.o.), daß Glucose durch Hydrolyse durch eine "neutrale" Maltase in den Basalmembranen der Nierentubuluszellen aus Maltose entsteht (176) und die Geschwindigkeit der Spaltung die Resorptionskapazität überschreitet, so daß wahrscheinlich infolgedessen größere Mengen freier Glucose im Harn nachweisbar sind (68). Man nimmt also an, daß innerhalb der Niere Maltose zu Glucose gespalten wird und nicht mehr renal rückresorbiert werden kann (10).

Darüber hinaus ist von Interesse, ob diese Maltase der Nierentubuluszellen eine relativ niedrige Aktivität besitzt, so daß bei entsprechender Konzentration der Maltose im Blut (Primärharn) die Kapazität des Enzyms überschritten ist, und Maltose in größerer Menge (s. Frage der Dosierung in 4.3.4.2) im Harn erscheint.

Ferner kann im Harn selbst Maltaseaktivität nachgewiesen werden, die ebenfalls aus den Nierentubuluszellen stammen soll (79). Es ist somit denkbar, daß die Maltose durch das freigesetzte Enzym erst in den unteren Tubulusabschnitten und in der Blase gespalten wird und dort nicht mehr rückresorbiert werden kann (66).

Es ist aber ebenso möglich, daß, im Gegensatz zur Leber, Nierenzellen für Maltose permeabel sind (218); auf alle Fälle schien die Maltose bei den Untersuchungen von Weser und Sleisinger (218) in der Niere eine größere Rolle zu spielen als in der Leber, obwohl die gesonderte Entfernung der Niere, 70 % der Leber oder des gesamten Dünndarms bei der Ratte nur geringen Effekt auf die Oxidation der injizierten ^{14}C-Maltose zu CO_2 hatte.

Ebenfalls mit Hilfe von Tierversuchen konnte durch Zusatz eines Desinfiziens eine bakterielle Einwirkung auf die Maltose ausgeschlossen werden. Bei den Humanversuchen erfolgten die Analysen so bald nach Lassen des Urins, daß eine bakterielle Einwirkung ebenfalls ausgeschlossen werden darf.

4.3.4.4 Die Kohlenhydratausscheidung in Abhängigkeit von der Zeit

Eine wesentliche Voraussetzung für die Bewertung eines Zuckers in der parenteralen Ernährung stellt die Bilanz dar. Bei einer etwa sechsstündigen Glucose-Maltose-Infusion kann man mit der Zeit zunehmende Ausscheidungsraten der Maltose feststellen, die von der 240. Minute an durchschnittlich über 50 % der halbstündig zugeführten Menge betragen (Tab. 10). Die Ausscheidungsraten der Glucose im Verhältnis zur applizierten Infusionsmenge nehmen dagegen langsam ab, um etwa von der 180. Minute an, dem Erreichen des "steady-state" im Blut, für die übrige Infusionszeit bei 9 % zum Stehen zu kommen (Tab. 10).

Dies entspricht den Ergebnissen von Maltosereininfusionen, die ebenfalls während der letzten Stunde einer 360 Minuten währenden Infusion zu einem Kohlenhydratverlust von mehr als 50 % führten (196, 199, 205); bei Infusion von 0,2 g Maltose/kg Körpergewicht und Stunde betrug die Ausscheidung etwa 40 %. Sprandel, Heuckenkamp und Zöllner (197) berichten von einem ständig zunehmenden Maltoseverlust, Finke und Reinauer (61) fanden erst nach sieben Stunden ein Maximum der Ausscheidung bei einer Infusionsdauer von acht Stunden; die Bilanz der sechsstündigen Infusion war dementsprechend schlechter als bei zweistündiger Maltosezufuhr.

Bei Beobachtung von insgesamt vier Probanden bis zu 20 Stunden nach Infusionsende war es möglich, eine fortlaufende Maltoseausscheidung bis etwa zur 8. Stunde nach Infusionsende festzustellen (Tab. 15, Abb. 10). In der folgenden Zeit bis zur 20. Stunde ist die Zuckerausscheidung sehr gering. Es resultiert insgesamt eine zusätzliche Kohlenhydratausscheidung von etwa 2,6 ± 1,2 % der Glucose, deren Gesamtausscheidung sich damit bei den vier Probanden von 12,4 auf 15,1 % erhöht und etwa 7,0 ± 3,1 % der Maltose mit einer Erhöhung der Gesamtausscheidung von 38,2 auf 45,2 %. Sprandel, Heuckenkamp und Zöllner (199) gaben die Menge der insgesamt ausgeschiedenen Maltose nach einer 20stündigen Sammelperiode mit 44 % an, andere Autoren beobachteten eine zusätzliche Maltoseausscheidung von 0,9 bis 1,4 % nach 21 Stunden (61). Die Ursache der signifikanten, fortlaufenden Maltoseausscheidung und des hohen Blutmaltosespiegels dürfte u.U. darin zu suchen sein, daß die Maltose noch im Blut zirkuliert bzw. die Zellen unverändert wieder verläßt, nachdem die Maltosezufuhr geendet hat.

4.3.4.5 Die Verwertung und der Umsatz der Maltose

Tierexperimentelle Untersuchungen ergaben günstige Umsatzraten für die Maltose, die nur mit Vorbehalt auf den Menschen übertragbar sind (64, 67, 72, 159, 217, 218, 230, 232, 233). Die Maltose wird sicherlich bei Tier als auch Mensch besser verwertet, als andere Disaccharide, wie z.B. die Lactose (205, 218, 232, 233, 234).

Die Verwertung der Maltose wird bei Zufuhr von 0,5 g/kg Körpergewicht und Stunde mit "über 50 %" angegeben (199), bei Verwendung einer Glucose-Maltose-Infusion beträgt die Verwertung der Maltose 62,7 ± 5,1 %, der Glucose 89,4 ± 4,0 % und die des Gesamtzuckers 75,0 ± 2,0 % (Tab. 13). Die Abnahme der Verwertung bei längeren Urinsammelperioden ist hierbei nicht berücksichtigt.

Als Ursache oben genannter Verwertungszahlen ist eventuell eine erniedrigte Effizienz des Insulins oder ein vermindertes Ansprechen der Gewebe und Zellen auf das Insulin unter Kohlenhydratzufuhr anzunehmen. Eine Überschreitung der Insulinkapazität ist

möglich. Für diese These spricht u.U. der Insulin-Glucose-Quotient (Insulin (µU/ml)/Glucose (mg/100 ml)), der bei einer Infusion von 0,36 g Glucose/kg Körpergewicht und Stunde 0,34 beträgt (170), bei Glucose-Maltose-Infusion im Gleichgewichtszustand 0,535 (Tab. 22, Abb. 6).

Die schlechte Verwertung von parenteral verabreichter Maltose wird sowohl durch die hohe Blutmaltosekonzentration, wie auch durch die nicht unbeträchtliche Ausscheidung von Maltose und Glucose belegt (68, 71, 72); auch der nach Infusionsende eintretende langsame Maltoseabfall im Blut zusammen mit der langen Halbwertszeit der Maltose (232, 233) sprechen gegen einen guten Umsatz beim Menschen (68). Untersuchungen mit günstigen Verwertungsraten findet man, wie schon oben erwähnt, nur bei kurzzeitiger Infusion (205, 208, 218, 231, 232, 233), denn mit zunehmender Infusionszeit und -rate nimmt die Maltoseutilisation ab (60, 61, 71, 196). Es besteht also eine limitierte Fähigkeit des Menschen, parenteral zugeführte Maltose zu verwerten.

4.3.4.6 Die Maltose-Clearance

Die totale Maltose-Clearance beträgt in der vorliegenden Versuchsreihe 2,78 ml/kg Körpergewicht und Minute, ähnlich dem von Berg und Matzkies (10) errechneten Wert von 3,8 ml/kg Körpergewicht und Minute. Die totale Glucose-Clearance bei Glucose-Maltose-Infusionen war im Vergleich mit Glucoseinfusionen deutlich verringert (4.1.7.3).

4.3.5 Die energetische Bilanz

Der Brennwert von 100 g Glucose entspricht 375 kcal bzw. 1819 kJ. Der Kohlenhydratenergiebedarf des Menschen in Ruhe wurde bei mittlerem Körpergewicht mit ungefähr 1 kcal/min bzw. 4,2 kJ/min bestimmt und steigt je nach körperlicher Tätigkeit auf 2,5 bis 10 kcal/min (10,5 bis 41,9 kJ/min) an. Heitmann (101) rechnet bei parenteraler Ernährung mit einem Tagesbedarf von 4 bis 6 g Kohlenhydrat/kg Körpergewicht, das sind 320 bis 480 g (0,22 g/kg Körpergewicht und Stunde) bei einem 80 kg schweren Menschen.

Bei der Infusion von Kohlenhydraten im Bereich von 0,5 g/kg Körpergewicht und Stunde ist ein im Normbereich liegender Blutzuckerspiegel gewährleistet. Auch bei der doppelten Kohlenhydratzufuhr von 1,0 g/kg Körpergewicht und Stunde soll noch eine ausgezeichnete Verwertungsrate vorliegen (93, 236).

Die zwölf Probanden dieser Versuchsreihe erhielten im Durchschnitt innerhalb von 345 Minuten 202,9 g Glucose und 202,9 g Maltose (Tab. 2), wovon 21,8 ± 9,1 g Glucose und 75,5 ± 9,5 g Maltose wieder ausgeschieden wurden (Tab. 8). Die im Körper zurückbehaltene und verwertete Glucosemenge entspricht somit 676,8 kcal (2832,4 kJ).

4.3.6 Die Flüssigkeitsbilanz und der osmotische Druck

Kohlenhydrate stellen die Hauptursache für eine erhöhte Osmolalität dar, obwohl Aminosäuren, Elektrolyte und Vitamine zu der Osmolalität der Infusionslösungen beitragen (228, 230). Die berechnete Osmolalität einer 25 %igen Dextroselösung beträgt 1265 mOsm, demgegenüber besitzt eine 25 %ige Maltoselösung nur eine Osmolalität von 660 mOsm (230). Der wesentliche Vorteil der Maltose ist daher der niedrige osmotische Druck der Lösungen (71, 228, 230).

Werden in die Tubulusflüssigkeit der Niere schwer resorbierbare und osmotisch wirksame Substanzen gebracht, wie z.B. Glucose oder Mannose, dann wird zwar weiterhin Natrium und Wasser resorbiert, ein Teil des Wassers wird jedoch durch die schwer resorbierbaren Substanzen osmotisch zurückgehalten, da auch unter diesen Bedingungen die osmotische Konzentration der Tubulusflüssigkeit plasmaisosmotisch bleibt. Die Folge ist eine Verminderung der Natriumkonzentration in der Tubulusflüssigkeit (189).

Yoshitake et al. (231) erkannten als erste, daß die Maltose eine osmotische Diurese erzeugt, allerdings nur bei einer Zufuhr in höheren Raten, als sie metabolisiert werden können. Bei einer Zufuhr von 0,5 g Maltose/kg Körpergewicht und Stunde in Form einer 20 %igen Lösung über einen Zeitraum von sechs Stunden (10), fiel der Hämatokrit zwar von 45 auf 41 % und man verzeichnete eine

Volumenexpansion des Extrazellulärraumes um 9 %, trotzdem war die quantitative Ausscheidung aller Probanden aber größer, als es dem zugeführten Volumen entsprach. Während des Zeitraumes von sechs Stunden wurden von den Versuchspersonen mehr als 1 Liter Flüssigkeit ausgeschieden und die Flüssigkeitsbilanz war bei allen Versuchspersonen in großer Übereinstimmung mit fast 1/2 Liter negativ (10). Die laborchemische Bestimmung von Natrium, Kalium und Phosphat bewies einen Verlust dieser Elektrolyte im Urin. Finke und Reinauer (61) bemerkten ebenfalls eine gesteigerte Diurese bei Maltosezufuhr, die mit der Menge des ausgeschiedenen Kohlenhydrates parallel lief.

Bei Zufuhr von 10 %igen Maltoselösungen im Urin werden Osmolalitäten gemessen, die nur wenig über den Serumwerten liegen, und es ist insgesamt nur ein geringer Einfluß auf die Wasserbilanz zu erkennen, während hingegen bei Applikation von 20 %igen Lösungen um 50 bis 100 % höhere Osmolalitäten im Urin zu finden sind und die Wasserbilanz deutlich negativ ist (10).

Bei Infusion von 0,5 g Glucose zusammen mit 0,5 g Maltose/kg Körpergewicht und Stunde kann man nur bei einem Probanden (M.M.(9)) eine geringfügig negative Bilanz bemerken; im Durchschnitt ist die Flüssigkeitsbilanz nach Korrektur des Eichfehlers (der nach Versuchsende nochmals bestimmt wurde) und Abzug der Flüssigkeitmengen, die man nach Eröffnung der Infusionsflaschen noch in diesen vorfand, mit 739 ml positiv (Tab. 14, Abb. 11). Diese positive Bilanz dürfte zum Teil auf die gleichzeitige Glucoseinfusion zurückzuführen sein, da man nach Glucosezufuhr bisher immer eine positive Flüssigkeitsbilanz verzeichnen konnte.

Berg und Matzkies (10) führten die osmotisch induzierte Diurese bei Maltoseapplikation nicht auf eine Erhöhung der Blutosmolalität zurück, sondern auf eine vermehrte Freisetzung von Glucose aus Maltose in der Niere selbst. Der maximale Effekt zeigte sich bei Versuchen mit Zufuhrraten von 0,25 g Maltose/kg Körpergewicht und Stunde unter Verwendung von 20 %igen Infusionslösungen (195).

4.3.7 Glucose-Maltose-Infusionen im Vergleich mit Infusionen mit Zuckeraustauschstoffen

Nach Infusion von Zuckeraustauschstoffen wird trotz deren hoher Umwandlungsrate in Glucose die Glucosekonzentration im Blut (wie bei der Maltose) nicht oder nur wenig erhöht (218, 234). Die Ursache dafür ist die Verbesserung der Verwertung infundierter und auch endogen gebildeter Glucose durch die Zuckeraustauschstoffe, und zwar entweder aufgrund einer verminderten Gluconeogenese oder durch eine gesteigerte Glucoseverwertung. Bei einer Dosierung von z.B. 0,5 g Fructose/kg Körpergewicht und Stunde, kommt es nur in den ersten zehn Minuten zu einer gesteigerten Gluconeogenese aus Fructose, so daß der lebervenöse und arterielle Glucosespiegel zwar gering, aber signifikant anstiegen. Die sofort einsetzende Insulinsekretion reichte aus, um diese Umwandlung der Fructose in Glucose zu verlangsamen, so daß der anfangs gestiegene Glucosespiegel sich wieder normalisierte, Lactat und Pyruvat sich jedoch im weiteren Verlauf anhäuften (80, 124).

Glucoseaustauschstoffe werden zu Glucose umgebaut, es sind aber mehrere phosphorylierte Zwischenstufen in diesen Umwandlungsprozeß eingeschaltet. Die gebildete Glucose wird von der Leber teilweise wieder abgegeben, so daß im Fall der Glucoseaustauschstoffe eine Insulinabhängigkeit besteht. Förster (75) zeigte an der isoliert perfundierten Rattenleber, daß Fructose und Sorbit zu 50 bis 60 % und Xylit zu 70 bis 80 % in Glucose übergeführt werden. Unter der Voraussetzung, daß diese Ergebnisse auch bei Dauerinfusion gültig sind, ergibt sich für die Bilanz, daß nur ein Teil der Glucoseaustauschstoffe in Glucose umgewandelt wird und somit die Insulinsekretion ausreicht, um einen überhöhten Glucoseanstieg im Blut zu verhindern (s.o.). Während die Glucose vorwiegend über Insulin den Stoffwechsel beeinflußt, haben die Glucoseaustauschstoffe über eine Veränderung des Leberstoffwechsels auch direkte Effekte.

Die Maltose verhält sich ähnlich wie die Glucose und damit anders als die Zuckeraustauschstoffe (68, 71).

Der Hauptunterschied im Stoffwechsel zwischen der Maltose und den Zuckeraustauschstoffen besteht darin, daß die Maltose zunächst zu Glucose hydrolysiert wird und erst daran anschließend als Glucose verwertet werden kann (67, 71, 72). Somit ist auch für den Maltoseumsatz immer der Glucoseumsatz limitierend.

Lactose und Saccharose werden bei intravenöser Zufuhr nahezu vollständig ausgeschieden, so daß deren Einsatz in der parenteralen Ernährung nicht sinnvoll ist (21, 42, 44, 45).

4.4 Kritische Betrachtung der Bedingungen des vorliegenden Infusionsversuches

4.4.1 Die parenterale Ernährung

4.4.1.1 Voraussetzungen

Die intravenöse Ernährung zur Sicherung des Bau- und Betriebsstoffwechsels eines Organismus stellt einen direkten Eingriff in die Homöostase des Organismus dar. Es ist daher eine ständige und gezielte Diagnostik erforderlich, um den Erfolg bzw. die Auswirkungen dieser Form der Ernährung auf die Organsysteme zu erfassen. Die Aufgaben der Überwachung bestehen aus

- Erfassung der Ausgangslage
- Bilanzierung (Einfuhr/Ausfuhr)
- Sicherung der Effizienz der Ernährung
- Beurteilung der Auswirkung auf den Organismus und auf Organfunktionen.

4.4.1.2 Durchführung

Im vorliegenden Experiment wurden Braunülen und "Butterfly's" verwandt, um einen venösen Zugang zur Applikation der Infusionslösungen zu schaffen. Bei den Braunülen verbleibt nach Zurückziehen des Mandrins aus Metall nur eine Kunststoffkanüle in der Vene; die Gefahr der Perforation und damit der paravenösen Infusion ist daher gering.

Die Zufuhr von Nährlösungen über periphere Venen ist bis zu einer Osmolarität von maximal 1200 mOsm/l möglich, also auch im Fall der Glucose-Maltose-Infusion. Darüber hinaus verwendet man bei Lösungen über 1200 mOsm/l oder länger als drei Tage dauernder ununterbrochener Infusion wegen der drohenden Thrombophlebitisgefahr Kava-Katheter.

Im Fall des Probanden S.H. (15) beendete man die Glucose-Maltose-Infusion nach einem Zeitraum von 120 Minuten, da es durch einen technischen Fehler zu einer paravenösen Infusion kam.

4.4.1.3 Gefahren

Eine große Gefahr bei der Verwendung von Verweilkanülen in peripheren Venen oder bei der Venenfreilegung ist oben schon genannt worden: Die Thrombose und die Infektion. Dank sorgfältiger Handhabung des verwendeten Materials kam es bei diesem Infusionsexperiment zu keinem derartigen Zwischenfall. In seltenen Fällen kann die Thrombose ausgedeht vorhanden sein und zur Embolie führen, die Komplikation der Infektion manifestiert sich im septischen Zustand.
Bei Verwendung von Zentralvenenkathetern ist das Komplikationsrisiko entsprechend größer, so daß die Durchführung der Infusionsversuche mit diesen Kathetern zur Vermeidung peripherer Einflüsse nicht in Frage kam.

4.4.2 Die Wahl der Infusionsmethode und daraus resultierende Folgen für die Relevanz und den Vergleich

4.4.2.1 Der Zufuhrmodus

Die ersten Untersuchungen über eine Verwendungsmöglichkeit der Maltose beim Menschen wurden mit Hilfe sogenannter Stoß- oder auch Bolus-Infusionen in niedriger Dosierung vorgenommen. Insgesamt wurden nur 10 bis 25 g Maltose pro Person appliziert (218, 232, 233). Stoßinfusionen sind insgesamt gesehen und unter Berücksichtigung ihrer physiologischen Relevanz jedoch nicht geeignet, eine ausreichende Information über die Verwertung von Substanzen zu geben.

Da bei der parenteralen Ernährung eine kontinuierliche Dauerinfusion vorgenommen wird, müssen ähnliche Verhältnisse auch experimentellen Untersuchungen zugrundegelegt werden.

4.4.2.2 Die Infusionsdauer

Entsprechend den früheren Infusionsversuchen zur parenteralen Ernährung mit Kohlenhydraten der Arbeitsgruppe um Zöllner hat sich eine Infusionsdauer von 345 Minuten als günstig erwiesen. In vorhergehenden Versuchsreihen war mit der gleichen Infusions-

dauer festgestellt worden, daß der Zeitraum ausreichend ist, um in den meisten Fällen ein "steady-state" der Spiegel zu erreichen und um Aussagen über den Maltosemetabolismus machen zu können; zudem war unter Beibehaltung dieser Versuchsanordnung ein Vergleich mit den vorhergehenden Experimenten möglich.

4.4.2.3 Mögliche Ursachen für abweichende Ergebnisse bei Infusionsversuchen

Voraussetzung für eine Interpretation der metabolischen Konsequenzen von Dauerinfusionen sind ganz allgemein Versuche mit mehreren, genau festgelegten Zufuhrraten, spezifischer Nachweis der zu untersuchenden Substanzen und eine häufige Analyse des infundierten Stoffes in Blut und Urin.

Wesentlich für den Vergleich verschiedener Arbeiten mit Kohlenhydratinfusionen ist eine Zufuhr von mehr als drei Stunden und eine gleichmäßige Infusionsgeschwindigkeit mit Hilfe einer Infusionspumpe. Unterschiedliche Ergebnisse kommen durch verschiedene Bestimmungsmethoden der Kohlenhydrate in Blut und Urin und durch die Verwendung verschiedener Infusionslösungen zustande. Dierkes et al. (47) benutzten z.B. Maltodextrin-Lösungen anstelle von reiner Maltose. Einige Autoren, so auch Reaven und Farquhar (170) ließen ihren Infusionsversuchen eine 14tägige Periode vorausgehen, während derer die Probanden eine hohe Kohlenhydratdiät (der Anteil der Kohlenhydrate an der täglichen Kalorienaufnahme betrug 85 %) zu sich nahmen. Der Sinn dieser Diät ist darin zu suchen, daß die Autoren den Stoffwechsel ihrer Probanden zum einen an Glucose gewöhnen wollten, zum anderen beabsichtigten sie, Glucoseschwankungen zu vermeiden, die sonst bei der nur dreistündigen Infusion zu erwarten gewesen wären.

4.4.3 Versuchspersonen

Die Gültigkeit und Zuverlässigkeit der Versuche wurde wesentlich mitbestimmt vom Verhalten der Versuchspersonen. Die geforderte Fastenperiode von mindestens zwölf Stunden vor Versuchsbeginn wurde von einigen Probanden, da die Vorbereitungszeit nicht kon-

trolliert werden konnte und die Erfüllung der genannten Bedingungen somit auf Freiwilligkeit beruhte, nicht eingehalten. So mußten von 18 durchgeführten Versuchen insgesamt drei Versuche aufgrund der von den Versuchspersonen fehlerhaft oder gar nicht eingehaltenen Instruktionen zur Durchführung des Infusionsversuches annuliert werden.

Bogdonoff und Nichols (23) haben bei ähnlichen Versuchen den Einfluß der psychischen Faktoren, die mit Anlegen der Infusion und der Verweilkanüle in Zusammenhang stehen, beschrieben. Man beobachtete eine kurzfristige Stimulierung von Katecholaminen und Corticosteroiden, was zwar zu einer vermehrten Glucoseproduktion führte, für die Gültigkeit der Infusionsversuche aber sicherlich bedeutungslos ist.

Albanese et al. (3) und Seige und Thierbach (185) haben den Einfluß des Lebensalters der Versuchspersonen auf die Verwertung verschiedener Zucker erkannt und hervorgehoben; aus diesem Grunde war man bemüht, Probanden der gleichen Altersklasse für den Infusionsversuch zu gewinnen.

4.4.4 Die Infusionslösungen

4.4.4.1 Die Verträglichkeit der Lösungen

Erst vor kurzer Zeit wurden reine Maltoselösungen für den Einsatz beim Menschen erhältlich (95).

Die gemeinsame Zufuhr von Glucose und Maltose in der Konzentration von jeweils 0,5 g/kg Körpergewicht und Stunde wurde im Gegensatz zu Xylit (11) und Galactoseinfusionen (11, 12) sehr gut toleriert. Es kam zu keinem Auftreten von Thrombophlebitiden oder subjektiven Nebenwirkungen wie abdominalen Beschwerden, Nausea oder Kopfschmerzen, wie sie bei Infusion von Zuckeraustauschstoffen, besonders der Fructose, auftreten können (11, 237). Bisher wurde die Maltose ohne das Auftreten von Unverträglichkeitsreaktionen infundiert (61, 68, 230); toxische Effekte der Maltose können vollends ausgeschlossen werden (61).

Demgegenüber fanden Zöllner -nd Heuckenkamp (36) bei hochdosierter Glucosezufuhr (2,0 g/kg Körpergewicht und Stunde) bei Infusion bei zwei Versuchspersonen erhebliche Nebenwirkungen wie Schwindel, Nausea und Schweißausbrüche. Die Ursachen dieser Nebenwirkungen sind unklar, man versucht sie mit der durch die Hyperglykämie bedingten Erhöhung der Serumosmolarität zu erklären.

Harano und Sakamoto (95) verglichen Wirkung und Aussagekraft eines oralen Glucosetoleranztests (oGTT) mit der oralen Zufuhr einer Maltoselösung. Unabhängig davon, daß letztere eine Glucosetoleranz besser aufzudecken vermochte als ein Stärke-Hydrolysat, beobachteten die Autoren nach dem oGTT mit 100 g Glucose Nebenwirkungen in Form von Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, "Herzbrennen", Kopfschmerzen und abdominellen Beschwerden. Die Nebenwirkungen waren bei Glucosezufuhr fünfmal häufiger als bei Verwendung von 100 g Maltose, und die Ursachen dafür sollen bei der Osmolarität, der Süße der Lösungen und der Rate der Magenentleerung nach Verabreichung zu suchen sein.

Bei einer Versuchsperson (J.S.(16)) des vorliegenden Versuches kam es in der 180. Infusionsminute nach dem Wasserlassen zu einem starken Schwächegefühl und Unwohlsein. Die Infusion wurde sofort abgestellt und die folgende Überprüfung verschiedener klinischer Parameter ergab keinen Anhalt für eine pathologische Ursache des Schwächezustandes des Probanden.

Dieser Versuch sollte aber nicht unberücksichtigt bleiben, da dieser Vorfall sicher nicht der Wirkung der Glucose-Maltose-Infusion zuzuschreiben ist, sondern dem von Prof. Mumenthaler in seinem Buch "Klinische Neurologie" (153) auf S. 270 beschriebenen Sachverhalt: "Miktionssynkopen treten auf, wenn der Patient stehend, meist schlaftrunken bei überfüllter Blase (im Falle des Probanden J.S.(16) 800 ml) und oft nach Alkoholkonsum unmittelbar nach dem Aufstehen Wasser läßt. Durch eine Abnahme des sympathischen Vasokonstriktorentonus kommt es zum Blutdruckabfall und zum Kollaps."
An die Stelle des "Alkoholkonsums" tritt in diesem Fall sicherlich die Tatsache eines sehr heißen, schwülen Sommertages und eine gewisse psychische Erregung.

4.4.4.2 Die Dosierung

Die genaue Dosierung von Lösungen zur parenteralen Ernährung ist wesentlich, da Überdosierung zu Nebenwirkungen führen kann.

Die Probleme, die sich aus der Notwendigkeit ergeben, entweder große Flüssigkeitsmengen zu verabreichen oder den intracavalen Zufuhrweg zu wählen, sind allerdings noch nicht befriedigend gelöst.

In dieser Versuchsreihe beträgt die Dosierung der Maltose und Glucose 0,5 g/kg Körpergewicht und Stunde, da zum einen die Maltoseapplikation im Verhältnis zur Glucosezufuhr groß genug sein sollte, zum anderen nur mit einer Glucosegabe dieser Höhe eine ausreichende Insulinfreisetzung aus den beta-Zellen des Pankreas gewährleistet war.

4.4.4.3 Der Zusatz von Elektrolyten zu Kohlenhydratlösungen

Die hier verwandten Infusionslösungen waren frei von Elektrolyten und da man eine Verfälschung der Blut- oder Urinwerte durch einen solchen Zusatz unbedingt vermeiden wollte. Bei der Anwendung der parenteralen Ernährung in der Klinik ist es sinnvoll, zusätzlich Elektrolyte zuzuführen, da Kohlenhydratlösungen im Verlauf der Utilisierung einen definierten Umsatz von Elektrolyten nach sich ziehen.

4.4.5 Berechnungsverfahren

Auf eine Berechnung der Werte auf mehr als eine Stelle hinter dem Komma wurde verzichtet, da dies eine Genauigkeit vorgetäuscht hätte, die mit den hier verwandten analytischen Methoden nicht erreichbar ist.

Haslbeck, Bachmann und Mehnert (99) haben bei der Berechnung der Glucoseausscheidung in den Urin die basalen Glucosewerte vor Untersuchungsbeginn abgezogen, was durchaus sinnvoll ist, aufgrund der ausgesprochen geringen Glucoseausscheidung vor Versuchsbeginn im Vergleich zur Glucosurie während dieses Infusionsversuches jedoch vernachlässigt werden kann.

Die Zahl von zwölf Versuchspersonen und fünf Variablen ist für die Erstellung einer Korrelationsanalyse sehr klein und würde einen Korrelationskoeffizienten von 0,576 bis 1,0 auf dem 5 % Niveau (bzw. 0,708 bis 1,0 auf dem 1 % Niveau) zur Signifikanz voraussetzen. Ein signifikanter Korrelationskoeffizient wurde gefunden für (Tab. 32):

- t_1 (15. Infusionsminute) zwischen Insulin und der Glucose im Blut: 0,623
- t_{10} (255. Infusionsminute) zwischen der Maltoseausscheidung und der Blutmaltose: 0,672
- t_{11} und t_{12} (285. und 315. Infusionsminute) zwischen der Blutglucose und der Maltoseausscheidung: -0.662 und -0,745.

Einen Überblick über weitere Korrelationen, die sich im Randbereich der Signifikanz befinden, gibt Tab. 32.

Young und Weser (233) fanden keinen signifikanten Korrelationskoeffizienten zwischen der Blutglucose und dem Insulin zu irgendeiner Zeit. Der berechnete Korrelationskoeffizient zwischen dem prozentualen Glucoseanstieg und dem prozentualen Insulinanstieg im Blut war ebenfalls nicht signifikant. Auch aus oben genannten Zahlen geht hervor, daß die Kontrolle über die basale Insulinsekretion nicht vollständig von der zirkulierenden Glucosemenge abhängig zu sein scheint (39).

Die multiple Korrelation bei fünf Variablen und zwölf Versuchspersonen müßte auf dem 5 % Niveau größer sein als 0,838, was zu keinem Zeitpunkt der Fall ist (Tab. 33). Grundsätzlich verlangt die Berechnung statistischer Daten eine größere Probandenzahl als hier gegeben.

Mit der Maltose- und Glucosekurve im Blut wurde eine nichtlineare Approximation durchgeführt (Exponentialfunktion mit reziprokem Exponenten) und als brauchbare Modellgleichung ergab sich für die Glucose (Tab. 31, Abb. 18):

$$Z_1 = 130 \cdot (1 + (T - 0{,}15) \cdot e^{-0{,}6 \cdot T^2})$$

und für die Maltose (Tab. 30, Abb. 18):

$$Z_2 = 306 - 280 \cdot e^{-0{,}626 \cdot T}$$

Die Modellkurven nach Anwendung dieser Gleichungen sind der Abb. 18 zu entnehmen, Tab. 30 und 31 führen die entsprechenden Werte dazu auf.

Zur Form $Z_1 = A + A \cdot (T - B) \cdot e^{-c \cdot T^2}$ gehört die Tendenz

$$\frac{dz}{dT} = (A - Z_1) \cdot (2 \cdot c \cdot T - \frac{1}{T - B}),$$

die also nicht nur proportional zum Abstand vom Gleichgewicht $(A - Z_1)$ ist, sondern außerdem einen mit der Zeit T wachsenden Faktor enthält.

Zur Form $Z_2 = A - B \cdot e^{-c \cdot T}$ gehört die Tendenz

$$\frac{dz}{dT} = + c \, (A - Z_2)$$

in Richtung auf den Endwert A: also proportional zum Abstand vom Gleichgewichtszustand $(A - Z_2)$. Die Parameter der Modellgleichungen sind abgerundet und durch genauere Anpassung dieser, eventuell auch Einführung zusätzlicher Parameter (also eine kompliziertere Formel), würde sich der mittlere Fehler nicht mehr wesentlich verbessern lassen. Im Hinblick auf die statistisch noch nicht hohe Zahl der Ausgangsdaten wäre die Mühe auch nicht lohnend.

Die verschiedene Struktur der beiden Kurven, mit denen sich - abgesehen von den Anfangswerten - die Meßwerte recht gut darstellen lassen (Abweichungen $\pm$ 2,8 % bzw. $\pm$ 5,2 % der Endwerte), weist deutlich darauf hin, daß den Vorgängen des Anstieges und Abfalles der Kurven verschiedenartige physiologische Mechanismen zugrundeliegen. Das ist besonders an den, aus den Funktionen f (T) abgeleiteten Tendenzen (= Steigungen)

$$\frac{df\,(T)}{dT}$$

ersichtlich, die bei der Maltosekurve nur der Abweichung vom Endwert proportional ist (Vorgang erster Ordnung), bei der Glucosekurve sich aber zusätzlich mit der Zeit weiter beschleunigt, so daß der Endwert schneller erreicht wird. Hier scheint also ein weiterer Einfluß vorzuliegen.

4.4.6 Die Probengewinnung

Das Blut wurde nach Entfernung des Mandrins der Braunüle aus der ungestauten Vene entnommen, so daß Fehler bei der Bestimmung der verschiedenen Blutparameter durch Hämolyse vermieden worden sind.

Zur Gerinnungshemmung des Vollblutes wurde kein Heparin verwandt, da Marshall et al. (144) darauf hingewiesen haben, daß Heparinbeimengungen zum abgenommenen Blut die Insulinwerte im Sinne einer Erhöhung beeinflussen können.

Bei entsprechender Fragestellung kann es bei der Untersuchung der Glucose- und Insulinkinetik von besonderer Bedeutung sein, frühe Blutproben zu entnehmen, um alle Ereignisse dokumentieren zu können. Die Bestimmung der beiden Spiegel nach 15, 30 und 45 Minuten ist zu diesem Zweck ungenügend, da sich wesentliches in den ersten zehn Minuten der Infusion abspielt.

Haslbeck et al. (99) konnten zeigen, daß trotz kurzer Infusionsdauer und relativ geringer infundierter Maltosemenge, die Maltosekonzentrationen im Blut verzögert abfallen. Zwei, vier und selbst sieben Stunden nach Infusionsende sind noch Konzentrationen nicht unbeträchtlicher Höhe im Blut nachweisbar. Darüber hinaus wird die, durch die Maltose-Glucose-Infusion verursachte, Kohlenhydratausscheidung bei Beschränkung der Urinsammlung auf insgesamt nur sechs Stunden nicht vollständig erfaßt: Dies demonstrieren die fortlaufenden Kohlenhydratverluste der vier Probanden, die bis zu 20 Stunden nach Infusionsende Urin sammelten. Der Maltosespiegel nach Beendigung der Infusion beträgt zur 360. Minute noch etwa 220 mg/100 ml (Tab. 3, Abb. 2).

Aufgrund dieser Ergebnisse kann man sagen, daß eine generelle Sammlung des Urins in der Zeit nach Infusionsende bis zur 4. Stunde sinnvoll ist, danach sind die zusätzlich ausgeschiedenen Kohlenhydratmengen zu vernachlässigen. Die Blutmaltosekonzentrationen fallen ebenfalls nur langsam ab (99), so daß auch hier eine längere Zeit der Analyse berücksichtigt werden sollte.

4.4.7 Laborchemische Bestimmungsmethoden

Alle Nachweise für die jeweiligen Versuchspersonen erfolgten gemeinsam am gleichen Tag.

4.4.7.1 Die Maltosebestimmung

Keine Probevolumina beeinträchtigten bisher Präzision und Praktikabilität der Maltosebestimmung im Blut (179).

Anstelle der hier angewandten Enteiweißung mit Perchlorsäure - die eine zusätzliche Neutralisation erfordert, um einen optimalen pH-Wert einzustellen - schlagen Schmidt et al.(179) eine Enteiweißung des Blutes im neutralen pH-Bereich vor. Dies hätte einmal den Vorteil der Berücksichtigung des pH-Optimums der alpha-Glucosidase, das bei 6,6 bis 6,8 liegt, zum anderen kann der nach dem Zentrifugieren gewonnene Überstand direkt zur Analyse weiterverarbeitet werden. Als Verfahren besonders geeignet wäre dazu die Methode nach Somogyi (193), der mit Zinksulfat-Bariumhydroxid wie bei der Blutzuckerbestimmung arbeitete. Für diese Durchführung des enzymatischen Tests benötigt man ein Probevolumen von nur 0,1 ml, darüber hinaus ist der Arbeitsaufwand geringer und die Ergebnisse haben sich als gut reproduzierbar erwiesen. Dieses Verfahren lehnt sich eng an die handelsübliche Testkombination an, die erforderliche Blutmenge ist gering und eine Übertragung der Methode auf Plasma- und Urinproben ist ohne weiteres möglich.

4.4.7.2 Die Insulinbestimmung

Die Insulinbestimmung im Serum ist mit verschiedenen technischen Schwierigkeiten verbunden. Der chemische Nachweis des Hormons als Protein nach vorheriger Abtrennung ist nicht möglich, da der chemische Unterschied des Insulins zu den wesentlich höher konzentrierten Serumproteinen zu gering ist. So enthält 1 ml Serum etwa 60 mg Proteine, Insulin aber nur in einer Größenordnung von 10^{-6} mg.

Der radioimmunologische Test zur Umgehung oben genannter Probleme wurde von Yalow und Berson (226) im Jahre 1960 beschrieben. Diese

Methode beruht auf dem Prinzip der Isotopenverdünnung, da Insulin sich durch radioaktives Jod (meist J^{131}) markieren läßt. Durch diese geringe Veränderung der Primärstruktur des Insulins werden die Antigenwirkung und die biologische Aktivität des Insulins nicht wesentlich beeinflußt. Bei Versetzung einer bestimmten Menge von Insulinantikörpern mit einer bestimmten Menge markierten Insulins, bildet sich im entsprechenden Verhältnis ein Komplex, aus dem durch anschließend hinzugefügtes nichtmarkiertes Insulin oder insulinhaltiges Serum markiertes Insulin aus der Antikörperbindung verdrängt wird. Die Menge des aus dem Antikörperkomplex verdrängten markierten Insulins ist ein Maß für das zugesetzte nichtmarkierte Insulin.

Die bisher übliche, klassische Insulinbestimmungsmethode ist von Hales und Randles entwickelt worden (92), die das sogenannte Doppel-Antikörper-System verwandten. Für die hier durchgeführten Insulinanalysen wurde mit einer neuen Methode von der Firma Boehringer, Mannheim, gearbeitet, dem Radioimmunassay (RIA), der oben genanntes Prinzip benützt. Ablauf und Bedingungen der Analyse sind 2.3.4.5 zu entnehmen. Diese Insulinbestimmungsmethode hat sich in der klinischen Anwendung als durchaus praktikabel erwiesen, obwohl größere Streuungen zu beobachten sind: Vier Teilnehmer an Ringversuchen, die den Boehringer-RIA verwendeten, fanden Differenzen von 30 % bei der gleichen Konzentration. Ein Teilnehmer bestimmte 579 pmol/l, das sind 82,7 µU/ml, ein anderer fand 785 pmol/l, das sind 112,1 µU/ml. Tatsächlich sollten im Serum 100 µU/ml (700 pmol/l) gefunden werden. Auch Ringversuche der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie ergaben bei einem Seruminsulinwert von 70 µU/ml einen Variationskoeffizienten von 28 %, d.h. 50 bis 90 µU/ml.

Ähnliche Ergebnisse haben die sogenannten CAP-Ringversuche gezeigt, wo noch wesentlich größere Abweichungen bei der Verwendung von "Kits" einer einzigen Firma auftraten. (Marschner et al. (143) haben vorgeschlagen, um die analytischen Methoden und nicht die verschiedenen Auswertungsvorgänge dem Vergleich zu unterziehen, die Zählraten anstelle der Hormonkonzentrationen zu vergleichen. Aus der Zählrate der Standardkurven kann man auch eine Information

über die Steigung der Standardkurven und die Grenze der Sensitivität der Tests erfahren.)

Unterschiede in der Reinheit des "Tracer's", der Inkubation und der Antigen-Antikörper-Reaktion scheinen bei Serumproben eine größere Rolle zu spielen als in reinen Puffersystemen (143).

Aufgrund der relativ großen Standardabweichung und der weiten Streuung der Ergebnisse, ist es an sich fraglich, ob eine Durchschnittskurve der Insulinwerte (Tab. 21, Abb. 2) bei den zwölf Probanden dieser Versuchsreihe aufgestellt werden darf und eine Diskussion dieser Kurve statthaft ist!

4.4.8 Beeinträchtigung der Validität der Insulinwerte

In der Literatur werden einige Faktoren genannt, die die Aussagekraft der hier gewonnenen Ergebnisse schmälern könnten; anschließend sollen einige dieser Faktoren aufgeführt werden.

4.4.8.1 Allgemeine Faktoren

- Seruminsulin sollte immer simultan mit der Blutglucose bestimmt werden, da der Insulinspiegel, zeitlich verschoben, in Relation zum Blutzucker steht.
- Die Vorstufe des Insulins, das Proinsulin, reagiert immunologisch wie Insulin, ist jedoch biologisch unwirksam. Es ist möglich, daß Proinsulin in den Blutkreislauf gelangt und bei der immunologischen Insulinbestimmung miterfaßt wird (189).
- Es ist bekannt, daß Medikamente wie Steroide oder Katecholamine als Insulinantagonisten wirken (86); der Einfluß der besonderen Situation, in der sich der Proband befindet, ist daher eventuell nicht unbedeutend.

Allen Interpretationen der Ergebnisse liegt trotzdem die Annahme zugrunde, daß der periphere Insulinmetabolismus durch die Bedingungen der Infusion nicht schätzbar verändert wird.

4.4.8.2 Die individuelle Sensitivität

Im Abschnitt 4.2 wurde bereits erwähnt, daß beträchtliche Unterschiede in der Insulinsekretion bei einzelnen Versuchspersonen beobachtet wurden (142, 166, 170). Man nimmt einerseits an, daß die Gewebe unterschiedliche Empfindlichkeit für die Funktion des Insulins aufweisen, andererseits denkt man an individuelle Unterschiede in der Glucose- und Insulinaufnahme durch die Leber (34, 120). Es besteht kein Zweifel darüber, daß dieser Punkt die Interpretierbarkeit der Resultate wesentlich beeinträchtigen kann.

4.4.8.3 Die Abhängigkeit des Insulinwertes vom Ort der Blutentnahme

Es ist allgemein üblich, periphere venöse Insulinkonzentrationen als Index für die pankreatische Insulinsekretion zu benutzen. Insulinspiegel in der peripheren Vene können aber nicht genau die Pankreassekretion widerspiegeln, da das Insulin in das portale System sezerniert wird und die Leber passieren muß, bevor es die Peripherie erreicht. Aus dem verzögerten Erreichen eines maximalen Insulinspiegels in der Peripherie und aus dem Fehlen einer diphasischen Antwort im peripheren Blut entnahmen Blackard und Nelson (20), daß die Insulinkonzentration im peripheren Blut das Sekretionsmuster nur unpräzise widerspiegele.

Auch können die exakten quantitativen Beziehungen zwischen Glucosestimulus und Insulinantwort nicht ohne weiteres definiert werden, da sich die arteriellen Glucosespiegel - die sehr wahrscheinlich den eigentlichen Stimulus darstellen - signifikant vom venösen Glucosespiegel unterscheiden, insbesondere, wenn die Insulinkonzentrationen hoch sind (125, 166). Kleine, aber signifikante Änderungen der arteriellen Blutglucose führen nach den Ergebnissen von Kidson und Lazarus (125) zu einem signifikanten Anstieg des arteriellen und auch venösen Seruminsulins, allerdings ohne eine signifikante Veränderung der venösen Blutglucose zu zeigen.

Für einige Untersucher dieses speziellen Problems war das Verhältnis zwischen peripherer Vene (PEV) und portaler Vene (POV) von

besonderem Interesse, da der venöse Blutstrom vom Pankreas als erstes mit der Pfortader zur Leber gelangt, man hier also die höchsten Insulinkonzentrationen erwarten könnte (14, 145, 166). Egal ob Glucose oral (14) oder intravenös zugeführt wurde (145, 166), alle Autoren fanden übereinstimmend eine bedeutend höhere Insulinkonzentration in der POV als in der PEV, woraus folgt, daß man bei fehlendem Insulinanstieg in der PEV eine Insulinstimulation nicht ausschließen kann. Betrachtet man unter diesem Gesichtspunkt die Veröffentlichungen, die berichten, daß Maltoseinfusionen zu keinem Insulinanstieg in der PEV führen, so wäre es immerhin möglich, einen solchen, wenn auch in geringem Umfang, in der POV zu registrieren. Einen Einfluß auf die Verwertung der Maltose kann das Insulin aber trotzdem nicht besitzen, da selbst bei im peripheren Blut meßbaren Insulinanstieg - unter den Bedingungen einer Glucose-Maltose-Infusion - der Umsatz der Maltose nicht gesteigert wird!

Trotzdem können periphere venöse Insulinkonzentrationen, wie auch hier gemessen, als grober Index für die pankreatische Insulinsekretion benutzt werden, wenigstens beim gesunden Probanden, da eine signifikante positive Korrelation zwischen portaler und peripherer Insulinantwort auf eine Glucoseinfusion besteht (20).

4.4.9 Mögliche Modifikationen der Versuchsanordnung

Das Verhalten der Blutzuckerwerte nach oraler Glucosebelastung ist von zahlreichen Variablen abhängig (147) und zeigt einen entsprechend großen Streubereich. Es wird recht übereinstimmend angegeben, daß die endogene Insulinsekretion nach oraler Glucosebelastung stärker stimuliert wird als nach intravenöser Gabe (182), was von Elrick und Mitarbeitern (55) durch eine erhöhte Glucosekonzentration in der Pfortader bewiesen wurde. Neuere Untersuchungen machen dafür einen jejunalen Faktor, z.B. Sekretin, verantwortlich (136, 165). Im Gegensatz dazu fanden Marshall und Sprandel (145) bei oraler Glucosezufuhr niedrigere Insulinwerte als bei intravenöser Infusion, mit der Ausnahme der Zufuhrrate von 0,5 g Glucose/kg Körpergewicht und Stunde. Dagegen liegt der Insulinspiegel in Relation zu den Blutglucosespiegeln bei oraler

Zufuhr wesentlich höher als bei intravenöser Applikation. Es zeigt sich, daß die hohe Insulinsekretion auch ohne Hyperglykämie im peripheren Blut vorhanden sein kann (164). (Bei oraler Zufuhr von reiner Maltose in 10 %iger Lösung kommt es, im Gegensatz zur intravenösen Applikation, zu einem Insulinanstieg, der ähnlich dem nach Glucosezufuhr ist (145).)

Die exogene Zufuhr der Glucose bleibt also aus eben genannten Gründen ohne Vorteil für die Maltoseverwertung.

Young und Weser (234) bemerkten einen schnelleren Abbau der Maltose, wenn sie zusammen mit Insulin gegeben wird. Young und Weser (234) gaben Ratten intravenös 0,5 ml 10 %iger ^{14}C-Maltose oder ^{14}C-Glucose, mal ohne und mal zusammen mit 0,2 U Insulin. Insulin erhöhte zwar nicht die prozentuale Oxidation und Verwertung der Maltose, aber es vermehrte signifikant die Oxidationsrate, die Zeit bis zum Erreichen des höchsten $^{14}CO_2$-Wertes verging schneller. Darüber hinaus förderte Insulin signifikant die Inkorporation der injizierten Maltose und Glucose in die Nebenhodenlipide, grundsätzlich reagierten beide Zucker ähnlich auf die Insulinstimulation.
Dieses Ergebnis ist nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragbar, da die Maltoseverwertung bei Ratten grundsätzlich höher war als beim Menschen und die Möglichkeit einer exogenen Insulinzufuhr zur Beantwortung der der Arbeit zugrundeliegenden Frage wurde wegen des Nebenwirkungsrisikos nicht in Betracht gezogen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Zwölf gesunden männlichen Versuchspersonen wurde über einen Zeitraum von 345 Minuten Glucose zusammen mit Maltose in Form isoosmotischer Lösungen und in einer Dosierung von 0,5 g/kg Körpergewicht und Stunde infundiert. Die Kohlenhydrate lagen in 5 bzw. 10 %iger Lösung vor. In halbstündigen Abständen wurde Blut und Urin gewonnen und das Blut auf Maltose, Glucose, Gesamtzuckerkonzentration und Insulin, der Urin auf Maltose, Glucose und die Gesamtzuckerkonzentration hin untersucht.

Die Blutglucosekurve erreichte ein Maximum nach 60 Minuten mit einem Wert von 195 mg/100 ml und fiel bis zur 165. Infusionsminute mit Erreichen eines "steady-state" auf 133 mg/100 ml ab. Die Serummaltose zeigte ein Maximum von 314 mg/100 ml und ein "steady-state" erst sehr viel später, zwischen der 5. und 6. Stunde der Infusion. Die Seruminsulinspiegel erreichten im Durchschnitt während der sechsstündigen Infusion einen dreifachen Anstieg von 28 µU/ml als Nüchternwert auf 89 µU/ml.
37 % der zugeführten Maltose wurden in Form von Maltose, 11 % der zugeführten Glucose als Glucose ausgeschieden. Bis zur 20. Stunde nach Infusionsende kam es zu einem weiteren Kohlenhydratverlust von 7 % Maltose und etwa 3 % Glucose. Von 406 g Gesamtzucker, die während der Infusionszeit durchschnittlich zugeführt wurden, schieden die Probanden 22 % in Form von Glucose, 76 % als Maltose aus.

Die Flüssigkeitsbilanz war mit 739 ml positiv.

Die Infusionslösungen wurden von allen Versuchspersonen gut vertragen.

Der Anstieg des Insulinspiegels im Blut, der durch die gleichzeitige Glucosezufuhr erreicht werden konnte, führte zu keiner Zunahme der Maltoseverwertung, die im vorliegenden Versuch durchschnittlich 63 % betrug. Dies stützt die These, daß die Umwandlung der Maltose in zwei Glucosemoleküle insulinunabhängig sei, steht aber nicht in Gegensatz zu der Tatsache, daß die Einschleusung der Glucose in den Stoffwechsel sehr wohl vom Insulin abhängig ist und damit den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt im Maltosemetabolismus darstellt.

6. TABELLEN

Tab. 1 Persönliche Daten der 16 männlichen Versuchspersonen sowie Mittelwerte und Bereich von 12 Versuchspersonen unter gleichen Versuchsbedingungen

Versuchs-person	Name	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Größe (cm)
1	K.B.	31	56	171
2	L.F.	24	76	188
3	U.G.	20	68	177
4	K.H.	23	73	182
5	M.K.	26	72	171
6	W.K.	24	70	180
7	W.L.	19	76	176
8	C.M.	22	72	184
9	M.M.	22	70	177
10	W.S.	23	72	181
11	B.S.	23	72	183
12	H.W.	25	70	177
$\bar{x}$		23,5	70,6	178,9
Bereich		19-31	56-76	171-188
13	H.Z.	25	72	183
14	A.M.	24	84	195
15	S.H.	20	72	180
16	J.S.	26	68	175

Tab. 2 Durchschnittlich pro Person zugeführte Kohlenhydratmengen (g) während Infusionen von 0,5 g Glucose zusammen mit 0,5 g Maltose/kg Körpergewicht und Stunde

Zeit nach Infusionsbeginn (min)	Glucose (g)	Maltose (g)	Gesamtzucker (g)
30	17,6	17,6	35,3
60	35,3	35,3	70,6
90	52,9	52,9	105,9
120	70,6	70,6	141,2
150	88,2	88,2	176,5
180	105,9	105,9	211,8
210	123,5	123,5	247,0
240	141,2	141,2	282,3
270	158,8	158,8	317,6
300	176,5	176,5	352,9
330	194,1	194,1	388,2
360	202,9	202,9	405,9

Tab. 3 Blutkonzentration (mg/100 ml) von Maltose (M) und Glucose (G) während Infusionen von 0,5 g Glucose zusammen mit 0,5 g Maltose/kg Körpergewicht und Stunde

Versuchsperson			Zeit nach Infusionsbeginn (min)						
			0	15	30	45	75	105	135
1	K.B.	M	-	60,8	104,3	112,6	151,2	188,2	197,9
		G	90,5	146,7	158,1	169,5	149,2	142,6	119,0
2	L.F.	M	-	69,7	105,4	112,0	161,1	211,1	228,1
		G	88,8	141,8	162,6	164,6	162,2	123,1	114,1
3	U.G.	M	-	115,1	172,9	203,4	191,0	259,9	263,8
		G	81,5	155,6	147,5	167,1	189,1	170,3	139,4
4	K.H.	M	-	58,6	76,2	104,2	149,7	189,1	224,9
		G	94,5	152,4	172,0	163,8	145,1	145,1	141,0
5	M.K.	M	-	97,3	140,4	161,1	198,5	248,3	286,6
		G	84,8	162,2	163,8	189,1	201,3	164,6	119,8
6	W.K.	M	-	-	118,2	155,9	164,8	187,6	227,2
		G	89,7	-	176,0	183,4	169,5	119,8	102,7
7	W.L.	M	-	70,0	88,4	133,9	191,8	218,4	223,8
		G	95,4	151,6	179,3	187,5	182,6	173,6	164,6
8	C.M	M	-	77,1	85,0	95,5	136,9	178,7	209,3
		G	106,0	165,5	178,5	202,1	198,9	187,5	177,7
9	M.M.	M	-	66,5	107,3	145,9	212,8	225,2	255,6
		G	86,4	152,0	156,1	198,5	181,8	141,8	134,5
10	W.S.	M	-	64,2	91,1	138,8	173,7	208,4	225,3
		G	70,9	126,3	177,7	207,0	218,4	229,0	172,0
11	B.S.	M	-	69,2	109,5	154,4	182,1	227,4	239,9
		G	88,8	158,1	187,5	194,0	211,9	186,6	144,3
12	H.W.	M	-	64,1	72,1	119,3	173,9	199,7	197,6
		G	85,6	150,0	211,1	206,2	224,9	231,5	213,5
$\bar{x}$		M	-	73,9	105,9	136,4	174,0	211,8	231,7
s		±	-	17,2	28,4	30,2	22,4	25,3	26,4
$s/\bar{x}$*			0,01	0,23	0,27	0,22	0,13	0,12	0,11
$\bar{x}$		G	88,6	151,1	172,5	186,1	186,2	168,0	145,2
s		±	8,4	10,6	16,8	16,3	26,2	36,6	31,8
$s/\bar{x}$*			0,09	0,07	0,10	0,09	0,14	0,22	0,22

*$s/\bar{x}$ = Variationskoeffizient

Tab. 3 Fortsetzung

Versuchsperson			Zeit nach Infusionsbeginn (min)							
			165	195	225	255	285	315	345	375
1	K.B.	M	196,9	242,2	258,2	250,4	273,0	299,0	300,0	206,9
		G	117,8	111,7	123,9	119,8	125,1	133,7	141,8	63,6
2	L.F.	M	249,8	259,7	283,3	289,5	311,2	301,5	314,5	245,9
		G	109,2	110,0	107,6	110,0	114,1	110,8	117,4	64,0
3	U.G.	M	290,7	279,8	323,2	289,5	275,0	271,1	279,4	227,2
		G	140,2	133,7	97,0	128,0	123,1	109,2	102,7	57,9
4	K.H.	M	240,1	288,9	278,3	313,9	-	343,3	300,9	264,5
		G	114,9	135,3	126,3	133,7	121,4	129,6	118,2	66,8
5	M.K.	M	269,6	307,9	328,8	317,8	306,7	-	-	245,5
		G	128,8	119,8	124,7	111,7	116,5	117,4	101,1	64,4
6	W.K.	M	240,1	251,1	263,4	261,6	276,4	261,4	281,0	175,8
		G	105,9	97,8	108,4	112,5	109,2	114,9	92,1	57,1
7	W.L.	M	263,2	267,0	270,3	268,6	296,8	288,5	294,9	209,4
		G	155,7	160,6	145,9	141,0	139,4	149,2	149,2	94,5
8	C.M.	M	241,4	244,2	274,4	273,1	294,3	308,3	298,8	199,5
		G	175,2	162,2	157,3	156,5	147,5	150,8	154,0	81,5
9	M.M.	M	267,0	284,3	298,8	336,4	310,4	328,0	353,6	232,4
		G	115,7	131,2	122,	119,0	132,9	125,5	112,1	60,3
10	W.S.	M	225,8	262,0	288,8	287,7	287,4	294,7	284,9	199,3
		G	161,4	179,3	167,9	146,7	136,9	133,7	141,8	92,9
11	B.S.	M	297,6	279,0	302,9	291,5	313,9	305,2	292,0	207,6
		G	123,9	130,0	129,6	124,7	133,7	127,1	114,1	59,5
12	H.W.	M	254,9	245,6	254,7	239,8	312,5	307,1	302,5	191,3
		G	153,2	154,0	146,7	164,6	159,7	165,5	152,4	76,6
$\bar{x}$		M	253,1	267,6	285,4	285,0	296,2	300,7	300,2	217,1
s		±	27,6	20,6	24,1	28,4	16,1	23,0	20,5	26,1
$s/\bar{x}$*			0,11	0,08	0,08	0,10	0,05	0,08	0,07	0,12
$\bar{x}$		G	133,5	135,5	129,8	130,7	130,0	130,6	124,7	69,9
s		±	23,0	24,4	21,1	18,1	14,7	17,3	21,9	13,3
$s/\bar{x}$*			0,17	0,18	0,16	0,14	0,11	0,13	0,18	0,19

*$s/\bar{x}$ = Variationskoeffizient

Tab. 4 Blutglucosekonzentration (mg/100 ml) im "steady-state" während Infusionen von 0,5 g Glucose zusammen mit 0,5 g Maltose/kg Körpergewicht und Stunde (Werte vor Erreichen des "steady-state" wurden nicht berücksichtigt)

Versuchsperson		Zeit nach Infusionsbeginn (min)								
		135	165	195	225	255	285	315	345	$\bar{x}$
1	K.B.	119,0	117,8	111,7	123,9	119,8	125,1	133,7	141,8	124,1
2	L.F.	114,1	109,2	110,0	107,6	110,0	114,1	110,8	117,4	111,6
3	U.G.	-	-	133,7	97,0	128,0	123,1	109,2	102,7	115,6
4	K.H.	-	-	135,3	126,3	133,7	121,4	129,6	118,2	127,4
5	M.K.	119,8	128,8	119,8	124,7	111,7	116,5	117,4	101,1	117,5
6	W.K.	102,7	106,0	97,8	108,4	112,5	109,2	114,9	92,1	105,5
7	W.L.	-	155,7	160,6	145,9	141,0	139,4	149,2	149,2	148,7
8	C.M.	-	-	-	157,3	156,5	147,5	150,8	154,0	153,2
9	M.M.	134,5	115,7	131,2	122,7	119,0	132,9	125,5	112,1	124,2
10	W.S.	-	-	-	-	146,7	136,9	133,7	141,8	139,8
11	B.S.	-	123,9	130,0	129,6	124,7	133,7	127,1	114,1	126,2
12	H.W.	-	153,2	154,0	146,7	164,6	159,7	165,5	152,4	156,6
$\bar{x}$										129,2
s										16,7

Tab. 5 Blutmaltosekonzentration (mg/100 ml) im "steady-state" während Infusionen von 0,5 g Glucose zusammen mit 0,5 g Maltose/kg Körpergewicht und Stunde (Werte vor Erreichen des "steady-state" wurden nicht berücksichtigt

Versuchsperson		Zeit nach Infusionsbeginn (min)					
		225	255	285	315	345	$\bar{x}$
1	K.B.	-	-	-	299,0	300,0	299,5
2	L.F.	-	-	311,2	301,5	314,5	309,1
3	U.G.	-	-	275,0	271,1	279,4	275,2
4	K.H.	-	313,9	-	343,3	300,9	319,4
5	M.K.	-	317,8	306,7	-	-	312,3
6	W.K.	263,4	261,6	276,4	261,4	281,0	268,8
7	W.L.	-	-	296,8	288,5	294,9	293,4
8	C.M.	-	-	294,3	308,3	298,8	300,5
9	M.M	-	336,4	310,4	328,0	353,6	332,1
10	W.S.	-	287,7	287,4	294,7	284,9	288,7
11	B.S.	302,9	291,5	313,9	305,2	292,0	301,1
12	H.W.	-	-	312,5	307,1	302,5	307,4
$\bar{x}$							300,6
s							17,7

Tab. 6 Durchschnittliche Blutkonzentrationen (mg/100 ml), Ausscheidung (mg/kg/Std.) und Umsatz (mg/kg/Std.) von Glucose und Maltose während einer Infusion von 0,5 g Glucose zusammen mit 0,5 g Maltose/kg Körpergewicht und Stunde im "steady-state"

Versuchsperson		Glucose Blutkonzentration (mg/100 ml)	Ausscheidung (mg/kg/Std.)	Umsatz* (mg/kg/Std.)	Maltose Blutkonzentration (mg/100 ml)	Ausscheidung (mg/kg/Std.)	Umsatz* (mg/kg/Std.)
1	K.B.	124,1	33,8	466,2	299,5	299,8	200,2
2	L.F.	111,6	87,4	412,6	309,1	243,5	256,5
3	U.G.	115,6	38,1	461,9	275,2	256,9	243,1
4	K.H.	127,4	29,1	470,9	319,4	313,0	187,0
5	M.K.	117,5	41,1	458,9	312,3	263,6	236,4
6	W.K.	105,5	35,5	464,5	268,8	272,6	227,4
7	W.L.	148,7	79,6	420,4	293,4	189,5	310,5
8	C.M.	153,2	57,6	442,4	300,5	188,5	311,5
9	M.M.	124,2	45,9	454,1	332,1	296,0	204,0
10	W.S.	139,8	28,5	471,5	288,7	244,3	255,7
11	B.S.	126,2	60,5	439,5	301,1	264,8	235,2
12	H.W.	156,6	42,3	457,7	307,4	189,9	310,1
$\bar{x}$		129,2	48,3	451,7	300,6	251,9	248,1
s		16,7	19,3	19,3	17,7	43,3	43,3

*Der Umsatz entspricht der Differenz von Zufuhr und Ausscheidung im Zustand des Gleichgewichts.

Tab. 7 Glucose-Nüchternausscheidung (g)

Versuchsperson		Glucose-Nüchternausscheidung (g)
1	K.B.	0,038
2	L.F.	0,009
3	U.G.	-
4	K.H.	0,053
5	M.K.	0,007
6	W.K.	0,007
7	W.L.	0,007
8	C.M.	0,015
9	M.M.	0,004
10	W.S.	-
11	B.S.	0,013
12	H.W.	0,005
$\bar{x}$		0,016
s		0,016
$s/\bar{x}$		1,00

Tab. 8 Urinausscheidung (g/30 min) von Maltose (M) und Glucose (G) während Infusionen von 0,5 g Glucose zusammen mit 0,5 g Maltose/kg Körpergewicht und Stunde

Versuchsperson			Zeit nach Infusionsbeginn (min)						
			30	60	90	120	150	180	210
1	K.B.	M	0,76	2,28	3,27	5,39	5,96	6,39	6,10
		G	0,99	1,62	1,21	1,83	1,25	0,95	0,78
2	L.F.	M	0,35	0,74	2,08	3,76	5,61	7,59	6,53
		G	1,60	3,85	4,70	3,21	3,33	3,60	3,39
3	U.G.	M	0,30	1,41	3,55	5,81	6,79	9,22	3,12
		G	1,17	1,78	2,66	1,77	1,00	2,01	0,95
4	K.H.	M	0,17	0,24	4,62	7,16	7,92	5,26	10,85
		G	0,28	0,64	3,72	1,14	0,63	0,47	1,21
5	M.K.	M	0,85	1,21	6,27	3,93	7,34	3,82	11,63
		G	1,06	2,39	2,23	1,13	1,79	1,34	1,77
6	W.K.	M	0,26	0,89	5,76	8,18	12,02	8,37	9,80
		G	0,72	0,83	1,88	1,92	1,70	1,09	1,09
7	W.L.	M	0,26	2,63	4,00	3,54	4,30	5,08	7,85
		G	0,90	2,28	3,32	5,50	4,62	4,05	4,29
8	C.M.	M	0,21	0,96	5,78	6,69	6,40	5,52	5,34
		G	0,41	2,59	2,44	2,97	3,72	3,92	2,03
9	M.M.	M	0,24	1,05	2,93	4,65	4,16	7,61	6,95
		G	0,88	1,94	2,42	2,32	1,86	1,70	1,29
10	W.S.	M	0,29	0,42	3,86	0,18	7,99	11,47	13,75
		G	0,11	0,26	3,71	0,14	2,17	1,42	1,32
11	B.S.	M	0,25	1,89	4,02	5,00	6,16	5,71	7,24
		G	0,94	2,41	3,49	2,87	2,23	1,62	1,97
12	H.W.	M	0,21	0,95	3,92	5,04	6,43	6,68	5,33
		G	0,44	0,96	1,47	2,38	2,31	1,56	0,93
$\bar{x}$		M	0,35	1,22	4,17	4,95	6,76	6,89	7,87
s		±	0,22	0,72	1,25	2,06	2,05	2,10	3,06
$s/\bar{x}$*			0,64	0,59	0,30	0,42	0,30	0,30	0,39
$\bar{x}$		G	0,79	1,80	2,77	2,26	2,22	1,98	1,75
s		±	0,42	1,01	1,04	1,35	1,16	1,20	1,07
$s/\bar{x}$*			0,53	0,56	0,37	0,59	0,52	0,61	0,61

*$s/\bar{x}$ = Variationskoeffizent

Tab. 8 Fortsetzung

Versuchsperson			Zeit nach Infusionsbeginn (min) 240	270	300	330	360	Gesamtausscheidung in 360 Minuten
1	K.B.	M	7,05	6,68	8,10	8,86	7,93	69,54
		G	0,98	0,82	0,80	0,86	1,14	13,26
2	L.F.	M	8,53	8,77	7,69	10,83	9,71	72,18
		G	3,23	3,47	2,63	3,63	3,19	39,93
3	U.G.	M	3,09	10,75	7,83	9,40	6,95	68,92
		G	0,85	1,71	1,17	1,56	1,56	18,17
4	K.H.	M	7,12	12,98	14,05	9,60	9,06	89,01
		G	0,84	1,50	1,48	0,70	0,64	13,30
5	M.K.	M	10,81	6,05	14,34	7,82	10,45	84,52
		G	1,38	1,55	1,73	1,56	0,73	18,67
6	W.K.	M	4,39	10,30	9,63	10,46	12,66	92,74
		G	1,65	0,74	1,61	1,18	0,86	15,28
7	W.L.	M	6,95	7,15	6,01	9,21	6,44	63,43
		G	2,94	2,36	2,19	1,93	1,83	36,21
8	C.M.	M	7,51	6,66	10,06	5,42	5,00	65,55
		G	1,79	1,80	1,78	2,08	2,97	28,50
9	M.M.	M	8,80	10,08	12,30	9,19	9,85	77,83
		G	1,89	1,54	1,81	1,45	1,32	20,41
10	W.S.	M	1,21	17,53	5,77	5,39	6,48	74,34
		G	0,12	1,77	1,36	0,49	0,48	13,35
11	B.S.	M	9,26	10,08	10,26	10,37	9,98	80,22
		G	1,97	2,35	2,45	2,66	2,18	27,16
12	H.W.	M	12,67	7,70	7,41	6,69	4,79	67,81
		G	1,56	1,08	1,61	1,62	1,17	17,11
$\bar{x}$		M	7,28	9,56	9,45	8,61	8,28	75,51
s		$\pm$	3,20	3,26	2,88	1,88	2,40	9,46
$s/\bar{x}$*			0,44	0,34	0,30	0,22	0,29	
$\bar{x}$		G	1,61	1,73	1,72	1,64	1,51	21,78
s		$\pm$	0,90	0,75	0,52	0,87	0,89	9,12
$s/\bar{x}$*			0,56	0,43	0,30	0,53	0,59	

*$s/\bar{x}$ = Variationskoeffizient

Tab. 9 Zufuhr (g), Ausscheidung (g) der Glucose und Maltose sowie Ausscheidung prozentual vom zugeführten Anteil des jeweiligen Kohlenhydrats (100 %) während Infusionen von 0,5 g Glucose zusammen mit 0,5 g Maltose/kg Körpergewicht und Stunde

Versuchsperson		Zufuhr			Ausscheidung					
		Glucose (g)	Maltose	Ges.Zucker	Glucose (g)	Maltose	Ges.Zucker	Glucose (%)	Maltose	Ges.Zucker
1	K.B.	161,0	161,0	322,0	13,3	69,5	85,7	8,2	42,7	26,5
2	L.F.	218,5	218,5	437,0	39,9	72,2	115,9	18,3	32,6	26,5
3	U.G.	195,5	195,5	391,0	18,2	68,9	90,0	9,3	34,9	23,4
4	K.H.	209,9	209,9	419,8	13,3	89,0	89,7	6,3	42,4	25,5
5	M.K.	207,0	207,0	414,0	18,7	84,5	107,7	9,0	40,8	26,0
6	W.K.	201,3	201,3	402,5	15,3	92,7	112,9	7,6	46,0	28,0
7	W.L.	218,5	218,5	437,0	36,2	63,4	103,0	16,6	29,0	23,6
8	C.M.	207,0	207,0	414,0	28,5	65,6	97,5	13,8	31,7	23,5
9	M.M.	201,3	201,3	402,5	20,4	77,8	102,4	10,1	38,7	25,4
10	W.S.	207,0	207,0	414,0	13,4	74,3	91,6	6,4	35,9	22,1
11	B.S.	207,0	207,0	414,0	27,2	80,2	111,6	13,1	38,8	27,0
12	H.W.	201,3	201,3	402,5	17,1	67,8	88,5	8,5	33,8	22,0
$\bar{x}$		202,9	202,9	405,9	21,8	75,5	99,7	10,6	37,3	25,0
s		14,8	14,8	29,7	9,1	9,5	10,7	4,0	5,1	2,0

Tab. 10 Kohlenhydratausscheidung (%) bezogen auf die halbstündig bzw. insgesamt bis zu einem bestimmten Zeitpunkt erhaltene Kohlenhydratmenge während Infusionen von 0,5 g Glucose zusammen mit 0,5 g Maltose/kg Körpergewicht und Stunde

Zeit nach Infusionsbeginn	Ausscheidung (halbstündig) bezogen auf die			insgesamt bis zum Zeitpunkt erhaltene Kohlenhydratmenge		
	Glucose	Maltose	Ges.Zucker	Glucose	Maltose	Ges.Zucker
(min)		(%)			(%)	
30	4,5	1,7	3,2	5,1	1,9	3,6
60	10,1	7,4	8,9	6,8	4,6	6,2
90	15,5	23,7	20,2	10,1	11,0	10,9
120	12,7	27,9	21,3	10,7	15,2	13,5
150	12,4	38,5	26,5	11,1	19,9	16,1
180	11,0	39,4	26,5	11,4	23,2	18,0
210	9,7	44,5	28,0	11,0	26,2	19,3
240	9,0	41,4	26,3	10,6	28,1	20,2
270	9,5	54,2	33,3	10,5	31,0	21,6
300	9,6	53,8	33,1	10,6	33,3	23,2
330	9,3	50,5	31,3	10,7	34,2	23,8
360	17,2	97,4	59,7	10,6	37,3	25,0

Tab. 11 Glucose-, Maltose- und Gesamtzuckerausscheidung (mg/kg/Std.) für die gesamte Infusionsdauer während Infusionen von 0,5 g Glucose zusammen mit 0,5 g Maltose/kg Körpergewicht und Stunde

Versuchsperson		Glucose	Maltose	Gesamtzucker
			(mg/kg/Std.)	
1	K.B.	39,5	204,7	255,1
2	L.F.	87,6	158,3	254,2
3	U.G.	44,5	167,2	220,5
4	K.H.	30,4	203,2	244,4
5	M.K.	43,2	195,6	249,2
6	W.K.	36,4	220,8	268,8
7	W.L.	79,4	139,1	225,8
8	C.M.	66,0	151,6	225,7
9	M.M.	48,6	185,3	243,7
10	W.S.	30,9	172,1	212,0
11	B.S.	62,9	185,7	258,3
12	H.W.	40,7	161,5	210,7
$\bar{x}$		50,8	178,8	239,0
s		18,8	24,5	19,4

Tab. 12 Glucose- und Maltoseausscheidung (mg/kg/Std.) im "steady-state" während Infusionen von 0,5 g Glucose zusammen mit 0,5 g Maltose/kg Körpergewicht und Stunde; die ersten 105 bzw. 270 Minuten der Infusion bleiben dabei unberücksichtigt

Versuchsperson		Glucose	Maltose
		(mg/kg/Std.)	
1	K.B.	33,8	299,8
2	L.F.	87,4	243,5
3	U.G.	38,1	256,9
4	K.H.	29,1	313,0
5	M.K.	41,1	263,6
6	W.K.	35,5	272,6
7	W.L.	79,6	189,5
8	C.M.	57,6	188,5
9	M.M.	45,9	296,0
10	W.S.	28,5	244,3
11	B.S.	60,5	264,8
12	H.W.	42,3	189,9
$\bar{x}$		48,3	251,9
s		19,3	43,3

Tab. 13 Beziehung von Ausscheidung (mg/kg/Std.) und Verwertung* (%) während Infusionen von 0,5 g Glucose zusammen mit 0,5 g Maltose/kg Körpergewicht und Stunde; die Angaben beziehen sich auf die gesamte Infusionsdauer

Versuchsperson		Glucose		Maltose		Gesamtzucker	
		Ausscheidung (mg/kg/Std.)	Verwertung (%)	Ausscheidung (mg/kg/Std.)	Verwertung (%)	Ausscheidung (mg/kg/Std.)	Verwertung (%)
1	K.B.	39,5	91,8	204,7	57,3	255,1	73,5
2	L.F.	87,6	81,7	158,3	67,4	254,2	73,5
3	U.G.	44,5	90,7	167,2	65,1	220,5	76,6
4	K.H.	30,4	93,7	203,2	57,6	244,4	74,5
5	M.K.	43,2	91,0	195,6	59,2	249,2	74,0
6	W.K.	36,4	92,4	220,8	54,0	268,8	72,0
7	W.L.	79,4	83,4	139,1	71,0	225,8	76,4
8	C.M.	66,0	86,2	151,6	68,3	225,7	76,5
9	M.M.	48,6	89,9	185,3	61,3	243,7	74,6
10	W.S.	30,9	93,6	172,1	64,1	212,0	77,9
11	B.S.	62,9	86,9	185,7	61,2	258,3	73,0
12	H.W.	40,7	91,5	161,5	66,2	210,7	78,0
$\bar{x}$		50,8	89,4	178,8	62,7	239,0	75,0
s		18,8	4,0	24,5	5,1	19,4	2,0

*Die Verwertung entspricht der Differenz von Zufuhr und Ausscheidung, d.h. die im Körper zurückbehaltene Menge

Tab. 14 Urinausscheidung (ml) während Infusionen von 0,5 g Glucose zusammen mit 0,5 g Maltose/kg Körpergewicht und Stunde

Versuchsperson		Zeit nach Infusionsbeginn (min)							
		30	60	90	120	150	180	210	240
1	K.B.	348	440	440	467	364	396	300	402
2	L.F.	203	485	710	490	492	675	556	582
3	U.G.	42	78	376	522	534	580	349	331
4	K.H.	37	67	696	593	600	343	646	400
5	M.K.	84	150	424	441	410	324	351	428
6	W.K.	128	164	510	656	752	528	516	636
7	W.L.	156	363	532	472	516	530	570	584
8	C.M.	33	179	466	490	487	606	367	400
9	M.M.	304	325	412	582	452	611	510	570
10	W.S.	27	48	457	25	837	250	236	50
11	B.S.	132	364	540	562	548	551	564	546
12	H.W.	33	70	348	556	628	600	564	561
$\bar{x}$		127,3	227,8	492,6	488,0	551,7	499,5	460,8	457,5
s		109,4	158,3	114,1	158,6	136,3	136,1	132,1	161,6

Tab. 14 Fortsetzung

Versuchsperson		Zeit nach Infusionsbeginn 270	300	330	360	Gesamtausscheidung (ml)	zugeführtes Volumen (ml)	Zufuhr - Gesamtausscheidung	Gesamtausscheidung (%)
1	K.B.	345	381	430	445	4758	4830	72	98,5
2	L.F.	592	475	680	566	6506	6555	49	99,3
3	U.G.	650	485	398	450	4795	5865	1070	81,8
4	K.H.	533	669	407	383	5374	6296	922	85,4
5	M.K.	449	499	489	473	4522	6210	1688	72,8
6	W.K.	450	564	462	424	5790	6038	248	95,9
7	W.L.	550	538	558	579	5948	6555	607	90,7
8	C.M.	403	622	480	416	4949	6210	1261	79,7
9	M.M.	554	640	642	500	6102	6038	-64	101,4
10	W.S:	682	636	587	534	4369	6210	1841	70,4
11	B.S.	574	534	585	532	6032	6210	178	97,3
12	H.W.	462	334	323	566	5045	6038	993	83,6
$\bar{x}$		520,2	531,4	503,4	489,0	5349	6088	739	88,1
s		100,5	104,0	107,8	66,4	705,8	445,1	642,7	10,7

Tab. 15 Glucose-, Maltose- und Gesamtzuckerausscheidung nach Infusionsende

Zeit nach Infusionsende (Std.)	Ausscheidung (g)	K.B. (1)	L.F. (2)	M.M. (9)	B.S. (11)	$\bar{x}$	s
0,5	Glucose	-	2,44	-	1,33	1,89	0,78
0,5 - 4		1,51	4,88	4,49	4,66	3,89	1,59
4 - 8		0,08	0,90	0,56	0,37	0,48	0,34
8 - 12		-	0,07	-	-	0,07	-
12 - 20		0,02	0,04	0,04	0,02	0,03	0,01
nach 6	Gesamtausscheidung	13,26	39,93	20,41	27,16	25,19	11,35
20		14,87	48,27	25,51	33,53	30,55	14,07
0,5	Maltose	-	5,83	-	5,34	5,59	0,35
0,5 - 4		7,39	4,99	22,15	8,32	10,71	7,75
4 - 8		0,20	0,56	0,86	0,34	0,49	0,29
8 - 12		-	0,06	-	-	0,06	-
12 - 20		0,04	0,06	0,05	0,01	0,04	0,02
nach 6	Gesamtausscheidung	69,54	72,18	77,83	80,22	74,94	4,93
20		77,18	83,67	100,89	94,22	88,99	10,59
0,5	Gesamtzucker	-	8,58	-	6,96	7,77	1,15
0,5 - 4		9,29	10,13	27,81	13,36	15,15	8,62
4, - 8		0,29	1,49	1,47	0,72	0,99	0,59
8 - 12		-	0,14	-	-	0,14	-
12 - 20		0,07	0,10	0,09	0,03	0,07	0,03
nach 6	Gesamtausscheidung	85,70	115,92	102,35	111,59	103,89	13,38
20		95,35	136,35	131,72	132,65	124,02	19,22

Tab. 15 Fortsetzung

Zeit nach Infusionsende (Std.)	Ausscheidung insgesamt (%)*	K.B. (1)	L.F. (2)	M.M. (9)	B.S. (11)	$\bar{x}$	s
0,5	Glucose	-	19,4	-	13,8	16,6	3,9
0,5 - 4		9,2	21,6	12,4	16,0	14,8	5,3
4 - 8		9,2	22,0	12,6	16,2	15,0	5,5
8 - 12		-	22,1	-	-	22,1 -	-
12 - 20		9,2	22,1	12,7	16,2	15,1	5,5
nach 6	Gesamtausscheidung	8,2	18,3	10,1	13,1	12,4	4,4
nach 20	zusätzlich	1,0	3,8	2,6	3,1	2,6	1,2
0,5	Maltose	-	35,2	-	41,3	38,3	4,3
0,5 - 4		47,3	37,5	49,7	45,4	45,0	5,3
4 - 8		47,4	37,8	50,1	45,5	45,2	5,3
8 - 12		-	37,8	-	-	37,8	-
12 - 20		47,4	37,8	50,1	45,5	45,2	5,3
nach 6	Gesamtausscheidung	42,7	32,6	38,7	38,8	38,2	4,2
nach 20	zusätzlich	4,7	5,2	11,4	6,7	7,0	3,1
0,5	Gesamtzucker	-	28,5	-	28,6	28,6	0,1
0,5 - 4		29,4	30,8	32,6	31,9	31,2	1,3
4 - 8		29,5	31,1	32,7	32,0	31,3	1,4
8 - 12		-	31,2	-	-	31,2	-
12 - 20		29,5	31,2	32,7	32,5	31,4	1,4
nach 6	Gesamtausscheidung	26,5	26,5	25,4	27,0	26,4	0,7
nach 20	zusätzlich	3,0	4,7	7,3	5,0	5,0	1,8

*(wobei die zugeführte Menge des Kohlenhydrats 100 % entspricht)

Tab. 16 Die im Blut gemessenen Werte der Versuchsperson H.Z.(13) während einer Infusion von 0,5 g Glucose zusammen mit 0,5 g Maltose/kg Körpergewicht und Stunde

Zeit nach Infusionsende (min)	Glucose (mg/100 ml)	Maltose (mg/100 ml)	Insulin (µU/ml)
0	97,8	-	20
15	172,8	7,3	26
30	191,5	33,9	40
45	210,3	121,8	34
75	241,2	171,2	54
105	267,3	-	78
135	244,5	213,9	78
165	203,8	217,5	102
195	154,0	248,8	66
225	137,7	241,9	52
255	138,6	228,3	42
285	161,4	259,9	46
315	144,3	273,0	54
345	154,9	228,8	68
375	80,7	215,14	22

Tab. 17 Urinausscheidung in (g) und (%) der Versuchsperson H.Z.(13) während einer Infusion von 0,5 g Glucose zusammen mit 0,5 g Maltose/kg Körpergewicht und Stunde

Zeit nach Infusionsbeginn (min)	Glucose (g)	Maltose (g)	Ausscheidung (ml)	Kohlenhydratausscheidung prozentual zur insgesamt erhaltenen Menge Glucose (%)	Maltose (%)
0	0,004	-	-	-	-
30	1,82	0,57	564	10,1	3,2
60	2,81	1,96	406		
90	4,43	3,61	550	16,8	11,4
120	3,53	3,60	430	17,5	13,5
150	2,85	3,56	324	17,1	14,8
180	2,59	3,19	370	16,7	15,3
210	2,58	6,67	347	16,3	18,4
240	3,28	10,33	432	16,6	23,2
270	1,69	4,17	250	15,8	23,2
300	2,80	9,05	705	15,8	26,0
330	2,78	8,53	552	15,7	27,9
360	2,55	8,36	446	16,3	30,8

Tab. 18 Die im Blut gemessenen Werte der Versuchspersonen A.M.(14) (Maltoseinfusion über 120 Min.) und S.H.(15) (Infusion beider Kohlenhydrate über 120 Min.) während Infusionen von 0,5 g Glucose zusammen mit 0,5 g Maltose/kg Körpergewicht und Stunde

Zeit nach Infusionsbeginn (min)	Glucose (mg/100 ml)		Maltose (mg/100 ml)		Insulin (µU/ml)	
	A.M.(14)	S.H.(15)	A.M.(14)	S.H.(15)	A.M.(14)	S.H.(15)
0	79,1	98,6	-	-	28	42
15	162,2	157,7	99,4	78,1	50	64
30	187,5	167,1	124,4	104,3	50	32
45	179,3	189,9	161,9	105,0	62	60
75	150,8	187,5	172,0	163,0	66	50
105	144,3	174,4	244,2	209,2	62	66
135	113,3	124,7	190,6	64,7	50	78
165	92,9	85,2	203,5	46,9	72	46
195	129,6	87,6	134,6	81,8	72	52
225	135,3	92,9	52,5	86,4	74	26
255	135,3	89,2	63,0	66,4	60	50
285	158,1	92,5	69,2	53,8	66	22
315	137,7	91,6	56,6	38,7	70	24
345	114,9	85,6	67,6	43,3	60	38
375	79,9	85,2	39,1	43,7	52	26

Tab. 19 Urinausscheidung in (g) und (%) der Versuchspersonen A.M.(14) (Maltoseinfusion über 120 Minuten) und S.H.(15) (Infusion beider Kohlenhydrate über 120 Minuten) während Infusionen von 0,5 g Glucose zusammen mit 0,5 g Maltose/kg Körpergewicht und Stunde

Zeit nach Infusionsbeginn (min)	Glucose (g)		Maltose (g)		Ausscheidung (ml)		Kohlenhydratausscheidung prozentual zur insgesamt erhaltenen Menge			
							Glucose (%)		Maltose (%)	
	A.M.	S.H.	A.M.	S.H.	A.M.	S.H.	A.M.	S.H.	A.M.	S.H.
0	0,006	0,003	-	-	-	-	-	-	-	-
30	-	0,65	-	0,11	-	36	-	3,6	-	0,6
60	1,65	3,03	0,86	0,41	268	130	2,0	10,3	2,0	0,7
90	1,86	4,85	3,47	1,50	310	485	5,6	15,8	6,9	1,9
120	2,60	4,18	1,53	2,82	354	530	7,3	17,7	7,0	6,8
150	2,35	4,12	1,49	2,47	348	405	8,1	23,4	8,7	10,2
180	1,32	1,50	3,11	0,54	284	190	7,8	25,5	12,5	10,9
210	1,22	0,81	1,41	0,16	406	168	7,5	26,6	14,2	11,2
240	2,01	0,23	0,72	0,09	530	102	7,7	26,9	15,0	11,3
270	1,31	0,08	1,16	0,08	420	84	7,6	27,0	16,4	11,4
300	0,48	0,07	0,76	0,04	406	66	7,1	27,2	17,3	11,5
330	0,19	0,01	0,27	0,02	302	44	6,5	27,2	17,6	11,5
360	0,05	0,03	0,09	0,02	232	46	6,2	27,2	17,7	11,5

Tab. 20 Insulinwirkung auf einige Gewebe
(modifiziert nach Siegenthaler (189) S. 62)

	Leber	Muskulatur	Fettgewebe
Proteinsynthese	↑	↑	↑
Glykogensynthese	↑	↑	↑
Lipidsynthese	↑	=	↑
Aminosäurentransport	=	↑	↑
Glucosetransport	=	↑	↑
Lipolyse	(↓)	(↓)	↓
Enzyminduktion	↑	↑ (?)	(?)↑

↑ Zunahme
↓ Abnahme
= ohne Einfluß

Tab. 21 Insulinspiegel (µU/ml) während Infusionen von 0,5 g Glucose zusammen mit 0,5 g Maltose/kg Körpergewicht und Stunde

Versuchsperson		Zeit nach Infusionsbeginn (min)														
		0	15	30	45	75	105	135	165	195	225	255	285	315	345	375
1	K.B.	28	38	50	50	62	78	50	38	22	20	46	28	30	38	22
2	L.F.	24	52	72	68	116	54	70	80	94	78	78	62	70	104	38
3	U.G.	20	32	24	48	70	72	68	72	72	66	66	52	56	52	46
4	K.H.	24	48	66	84	98	108	118	98	90	94	90	78	82	72	60
5	M.K.	40	98	76	88	72	88	112	54	56	58	76	78	90	66	42
6	W.K.	32	32	54	54	112	92	98	72	82	52	46	78	60	46	42
7	W.L.	32	36	52	54	118	128	126	102	102	112	98	98	114	100	50
8	C.M.	42	72	76	118	164	96	160	112	144	98	112	104	98	98	56
9	M.M.	32	32	34	52	78	54	60	50	42	66	72	42	88	56	28
10	W.S.	10	8	22	28	32	32	52	80	40	30	54	40	36	36	22
11	B.S.	28	22	26	32	44	44	50	38	30	30	42	46	46	54	38
12	H.W.	32	44	50	68	64	62	100	66	66	54	64	78	78	66	54
$\bar{x}$		28,7	42,8	50,2	62,0	85,8	75,7	88,9	71,8	70,0	63,2	70,3	65,3	70,7	65,7	41,5
s		8,6	23,5	20,0	25,2	37,0	28,1	35,7	24,2	34,9	28,7	21,9	24,0	25,7	23,7	12,7
$s/\bar{x}$		0,3	0,6	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,3	0,5	0,5	0,3	0,4	0,4	0,4	0,3

Tab. 22 Der Insulin-Glucose-Quotient* während Infusionen von 0,5 g Glucose zusammen mit 0,5 g Maltose/kg Körpergewicht und Stunde

Versuchsperson		Zeit nach Infusionsbeginn (min)							
		0	15	30	45	75	105	135	165
1	K.B.	0,30	0,25	0,31	0,29	0,41	0,54	0,42	0,32
2	L.F.	0,27	0,36	0,44	0,41	0,71	0,43	0,61	0,73
3	U.G.	0,24	0,20	0,16	0,28	0,37	0,42	0,48	0,51
4	K.H.	0,25	0,31	0,38	0,51	0,67	0,74	0,83	0,85
5	M.K.	0,47	0,60	0,46	0,46	0,35	0,53	0,93	0,41
6	W.K.	0,35	-	0,30	0,29	0,66	0,76	0,95	0,68
7	W.L.	0,33	0,23	0,29	0,28	0,64	0,73	0,76	0,65
8	C.M.	0,39	0,43	0,42	0,58	0,82	0,51	0,90	0,63
9	M.M.	0,37	0,21	0,21	0,26	0,42	0,38	0,44	0,43
10	W.S.	0,14	0,06	0,12	0,13	0,14	0,14	0,30	0,49
11	B.S.	0,31	0,13	0,33	0,16	0,20	0,23	0,34	0,30
12	H.W.	0,37	0,29	0,23	0,33	0,28	0,26	0,46	0,43
$\bar{x}$		0,32	0,28	0,30	0,33	0,47	0,47	0,62	0,54
s		0,09	0,15	0,11	0,13	0,22	0,21	0,24	0,17

*$\bar{x} \pm s$ Insulin (µU/ml)/$\bar{x} \pm s$ Glucose (mg/100 ml)

Tab. 22 Fortsetzung

Versuchsperson		Zeit nach Infusionsbeginn (min)						
		195	225	255	285	315	345	375
1	K.B.	0,19	0,16	0,38	0,22	0,22	0,26	0,34
2	L.F.	0,85	0,72	0,70	0,54	0,63	0,88	0,59
3	U.G.	0,53	0,68	0,51	0,42	0,51	0,50	0,79
4	K.H.	0,66	0,74	0,67	0,64	0,63	0,60	0,89
5	M.K.	0,46	0,46	0,68	0,66	0,76	0,65	0,65
6	W.K.	0,83	0,48	0,40	0,71	0,52	0,50	0,73
7	W.L.	0,63	0,76	0,69	0,70	0,76	0,67	0,52
8	C.M.	0,88	0,62	0,71	0,70	0,65	0,63	0,68
9	M.M.	0,32	0,53	0,60	0,31	0,70	0,50	0,46
10	W.S.	0,22	0,17	0,36	0,29	0,26	0,25	0,23
11	B.S.	0,23	0,23	0,33	0,34	0,36	0,47	0,63
12	H.W.	0,42	0,36	0,38	0,48	0,47	0,43	0,70
$\bar{x}$		0,52	0,49	0,54	0,50	0,54	0,53	0,60
s		0,25	0,22	0,15	0,18	0,18	0,18	0,19

Tab. 23 Der Normalwert des Insulins in der Literatur

Autoren	Normalwertbereich (µU/ml)	Mittelwert (µU/ml)	Zitatstelle
(7) BAGDADE, BIERMANN	15 ± 4,8		J. of Clin. Invest. 46 (1967): 1549 - 56
(31) CERASI, LUFT	36 - 52	46	The Lancet 28 (1963): 1359 - 61
(78) FRANKE	6 - 28	17	Schweiz. Rundschau Med. (Praxis) 60 (1971): 1504 - 1508
(92) HALES, RANDLE	10 - 27	17	Biochem. J. 88 (1963): 137
	6 - 25	16	
(96) HARPER	0 - 20	10	Physiologische Chemie (1975)
(100) HAUSMANN	- 30		Diagnostik 7 (1974): 21 - 23
(109) HEUCKENKAMP, MAIER		26	Verh. d. dtsch. Ges. Inn. Med. 76 (1970): 384 - 387
(118) JÖRGENSEN	6 - 26	18	Acta Endocr. 60 (1969): 327 - 51
(129) LABHART	0 - 40	20	"Klinik der inneren Sekretion", 2. neubearbeitete Auflage (1971)
(143) MARSCHNER, BOTTERMANN		13	Horm. Metab. Res. 6 (1974): 293 - 296
(149) MELANI	2 - 42 (2s-Bereich)	22	Klin. Wschr. 43 (1965):1000 - 1007
(158) OBERDISSE	12 - 35 (zitierte Werte)		Internist 10. Jhg. H 9 (1969): 325 - 339
	9 - 43 (eigene Werte)	26	

Tab. 23 Fortsetzung

Autoren	Normalwertbereich (µU/ml)	Mittelwert (µU/ml)	Zitatstelle
(170) REAVEN, FARQUHAR		19 ± 3	Diabetes 18 Nr. 5 (1969): 273 - 279
(177) SAMOLO, MARKS	9 - 25 (95 % Confid.)	17	EUR, d.f.e., Conference in Pisa 1966 (1966): 285
(191) SOELDNER	1 - 20	8	Diabetes 14 (1965): 771
(199) SPRANDEL, HEUCKEN-KAMP		6,7	Nutrition and Metabolism 19 (1975): 96 - 102
(213) VERSANO-AHARON		8 ± 2	Metabolism, Vol. 19 Nr. 6 (1970): 409 - 415
(215) v. OLDERSHAUSEN	10 - 30		"Lehrbuch der inneren Medizin" (1973)
(216) WELBORN	3 - 26 (95 % Confid.)	9	The Lancet 1 (1966): 280
(223) WILLMS	5 - 30		Münch. Med. Wschr. Nr. 41 (1975): 117
(226) YALOW, BERSON	0 - 66	21	J. Clin. Invest. 39 (1960): 1157
Glucose-Maltose-infusion		28,7	

Die angegebenen Werte repräsentieren radioimmunologisch bestimmte Insulinkonzentrationen von nüchternen gesunden Versuchspersonen.

Tab. 24 Der Zeitpunkt des Erreichens eines "steady-state" der Blutglucosekonzentration bei Glucoseinfusionen verschiedener Zufuhrrate in der Literatur

Autoren	Zufuhrrate (g/kg/Std.)	Zeitpunkt des "steady-state" der Blutglucose (min)	Zitatstelle
(12) BERG, BICKEL	0,125	120	Dtsch. med. Wschr. 98 (1973): 602 - 610
(170) REAVEN, FARQUAHR	0,36	90	Diabetes 18 (1969): 273 - 279
(236) ZÖLLNER, HEUCKENKAMP	0,5	150	Z. Ges. exp. Med. 153 (1970): 112 - 130
(11) BERG, MATZKIES	0,75	130 - 160	Dtsch. med. Wschr. 99 (1974): 633 - 638
(12) BERG, BICKEL	0,75	120	Dtsch. med. Wschr. 98 (1973): 602 - 610
(109) HEUCKENKAMP, MAIER	1,0	180	Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 76 (1970): 384 - 387
(236) ZÖLLNER, HEUCKENKAMP	1,5	210	Z. Ges.exp. Med. 153 (1970): 112 - 130

Tab. 25 Der Zusammenhang zwischen Zufuhrrate und Verwertung bei Glucoseinfusionen verschiedener Zufuhrrate

Autoren	Zufuhrrate (g/kg/Std.)	Glucose-verwertung (%)	Zitatstelle
(12) BERG, BICKEL, MATZKIES	0,125	99,0	Dtsch. med. Wschr. 98 (1973): 602 - 610
(236) ZÖLLNER, HEUCKENKAMP	0,5	99,0	Z. Ges. exp. Med. 153 (1970): 112 - 130
(238) ZÖLLNER, BERHENKE, HEUCKENKAMP	0,5	99,0	Klin. Wschr. 45 (1967): 848 - 849
(12) BERG, BICKEL, MATZKIES	0,75	99,0	Dtsch. med. Wschr. 98 (1973): 602 - 610
(11) BERG, MATZKIES,	0,75	99,0	Dtsch. med. Wschr. 98 (1973): 602 - 610
(105) HEUCKENKAMP, ZÖLLNER	1,0	97,0	Infusionstherapie 1 (1973/4): 565 - 568
(109) HEUCKENKAMP, MAIER, ZÖLLNER	1,0	97,0	Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 76 (1970): 384 - 387)
(236) ZÖLLNER, HEUCKENKAMP	1,0	97,2	Z. Ges. exp. Med. 153 (1970): 112 - 130
(111) HEUCKENKAMP, ZÖLLNER	2,0	77 - 84	Klinische Ernährungslehre III (1970): 29 - 33

Tab. 26 Vergleich einer Glucose-Maltose-Infusion (GMI) mit Glucosereininfusionen verschiedener Zufuhrrate

Zitatstelle	n	Zufuhrrate (g/kg/Std.)	Infusionsdauer (min)	Konzentration der Lösungen (%)	Maximaler Glucosespiegel (mg/100 ml)	Zeitpunkt (min)	"steady-state" - Glucosespiegel (mg/100 ml)	Zeitpunkt (min)
(11)	10	0,75	720	20	-	-	130 - 160	-
(12)	4	0,125	360	10	100	50 - 100		120
	4	0,75			220	60		
(73)	8	1,0	240	20	280	60	170	180
(105)	-	1,0	345	-	-	60	-	-
(109)	6	1,0	360	10	300	45	189	180
(111)	5	0,5	360	10	200	60	150	180
	5	1,0	360				180	180
	4	1,5	420				240	210
	2	2,0	360					
(170)	7	0,36	180	20	-	-	159	90
(236)	16	0,5	360	10	200	60	142	150
		1,0			301		189	180
		1,5			374		243	210
GMI	12	0,5 Glucose	345	5	186	75	130	165
		0,5 Maltose		10				

Tab. 26 Fortsetzung

Zitatstelle	Glucosespiegel nach Infusionsende (mg/100 ml)	Nüchtern-glucosurie (mg/100 ml)	Glucose-ausscheidung (mg/kg/Std.)	im "steady-state" (mg/kg/Std.)	Glucoseumsatz (mg/kg/Std.)	Glucoseverwertung (%)	Glucoseclearance (ml/kg/Std.)	Zeitpunkt der Glucoseverluste (min)	Flüssigkeitsbilanz (ml)
(11)	Hypoglykämie	-	-	-	-	99,5	-	-	+ 389
(12)	-	-	-	-	-	99	-	-	-
						99,5			
(73)	Hypoglykämie	-	-	-	-	-	-	-	-
(105)	-	-	-		-	99	-	am Beginn	-
(109)	-	-	-	15	-	97	-	-	-
(111)	-	-	1	-	499	99,1	-	90 - 120	-
			51		485	97,2			
			80		1390	92,5			
						77,84			
(170)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(236)	54	5,5	4,8	1	499	-	-	-	-
			27,6	51	985				
			112	80	1420				
GMI	70	11,6	50,8	48,3	451,7	89,4	6,5	120 - 180	+ 730

Tab. 27 Höhe und Zeitpunkt des Erreichens eines "steady-state" der Blutmaltosekonzentration bei Maltoseinfusionen verschiedener Zufuhrrate

Autoren	Zufuhrrate	"steady-state"		Zitatstelle
		Höhe	Zeitpunkt	
	(g/kg/Std.)	(mg/100 ml)	(min)	
(10) BERG, MATZKIES	0,25	(101 - 104)	(180)	Z. Ernährungswiss.15 (1976): 255 - 262
(22) BOECKER, HOOS, FÖRSTER	0,125	60 - 70	320	Nutr.Metab.21 (Suppl.1) (1977): 118 - 120
	0,25	-	nicht nach 240	
	0,5	-	nicht nach 320	
(66) FÖRSTER	0,125	-	nicht nach 240	Dtsch.med.Wschr. 101 (1976): 939 - 941
(68) FÖRSTER, HOOS, BOECKER	0,125	70 - 80	360 - 420	Z. Ernährungswiss. 15 (1976): 284 - 293
	0,25		nicht nach 320	
(71) FÖRSTER, HOOS, BOECKER	0,125	(50)	(240)	Infusionstherapie 2 (1975): 385 - 392
	0,25	-	nicht nach 240	
	0,5	-	nicht nach 240	
(196) SPRANDEL, HEUCKEN-KAMP, ZÖLLNER	0,2	-	nicht erreicht	Verh.Dtsch.Ges.Inn. Med. 82 Pt. 1 (1977): 877 - 879
	0,5	-	285	
(199) SPRANDEL, HEUCKEN-KAMP, ZÖLLNER	0,5	220	285	Nutr.Metab. 19 (1975): 96 - 102

Tab. 28 Vergleich einer Glucose-Maltose-Infusion (GMI) mit Maltosereininfusionen verschiedener Zufuhrrate

Zitatstelle	n	Zufuhrrate (g/kg/Std.)	Infusionsdauer (min)	Konzentration der Lösungen (%)	Maximaler Maltosespiegel (mg/100 ml)	"steady-state"-Maltosespiegel (mg/100 ml)	Zeitpunkt (min)	Einfluß der Maltose auf die Blutglucose
(10)	6	0,25	360	20 (+Elektrolyte)	-	109 (uneinheitl.)	-	geringer Anstieg
(21)	6	0,28	180	10	(4 mMol/l)	-	-	
(47)	-	(1 g/kg)	120 240	25	-	-	-	-
(61)	23	0,125 0,125 0,25 0,25	120 360 360 480	10	120 170	-	-	kein Anstieg
(68)	6 4	0,125 0,25 0,5 versch.	720 480 480 240	-	(75) 150	70 - 80 Ø Ø Ø	360 Ø Ø	Anstieg
(71)	6 10 7	0,125 0,25 0,5	240	20	65 150 250	vorh. Ø Ø	-	Ø
(99)	9	0,25	120	10	150	-	-	signif. Anstieg
(196)	20	0,2 0,5	360	10	Ø	285	am Ende	kein Anstieg

Tab. 28 Fortsetzung

Zitatstelle	n	Zufuhrrate (g/kg/Std.)	Infusions-dauer (min)	Konzentration der Lösungen (%)	Maximaler Maltose-spiegel (mg/100 ml)	"steady-state"-Maltose-spiegel (mg/100 ml)	Zeitpunkt (min)	Einfluß der Maltose auf die Blutglucose
(199)	10	0,5	345	10	210	220	285	100 mg/ 100 ml
(205)	-	(50 g/Std.) intraop.	60	10	-	-	-	geringer Anstieg
(218)	4	(10 g)	Bolus	-	-	-	-	kein Anstieg
(228)	18	2 intraop.	30	10	581,3			Anstieg auf 180 nach 60'
(231)	-	1,0	30	10	-	-	-	Anstieg um 10 %
(232)	5	25 g ^{14}C	Bolus	-	-	-	-	95 mg/ 100 ml
(233)	6 5	25 g 10 g (^{14}C)	Bolus	-	-	-	-	kein Anstieg
GMI	12	0,5 Maltose 0,5 Glucose	345	10 5	300	300	270 - 285	-

Tab. 28 Fortsetzung

Zitatstelle	Einfluß der Maltose auf das Seruminsulin	Maltose-Clearance$_{tot}$ (ml/kg/min)	Maltose-ausscheidung (%)	Glucose-ausscheidung (%)	Gesamtzucker-ausscheidung (%)	Maltose-verwertung (%)	Wasserbilanz (ml)	Total-Ausscheidung nach 20 Std. (%)
(10)	-	3,8	3,4	24,1	27,5	-	- 407	-
(21)	-	-	(1,2 g)	(3,7 g)	12	-	-	-
(47)	-	-	-	-	39 - 44	-	-	-
(61)	-	-				-		-
			87	13	20		+ 800	
			92	8	48		+ 1243	
(68)	-	-	25 - 35	(2 g/Std.)	(2,5 g/Std.) (5,0 g/Std.)	-	-	-
(71)	geringer Anstieg	-	-	-	15 30 30	-	-	-
(99)	Ø	-	1,3	2,7	4	-	-	zusätzl. 0,9 - 1,4

Tab. 28 Fortsetzung

Zitatstelle	Einfluß der Maltose auf das Seruminsulin	Maltose-Clearancetot (ml/kg/min)	Maltose-ausscheidung (%)	Glucose-ausscheidung (%)	Gesamtzucker-ausscheidung (%)	Maltose-verwertung (%)	Wasserbilanz (ml)	Total-Ausscheidung nach 20 Std. (%)
(196)	Ø	-	16 30	-	26 36	-	-	32 44
(199)	kein Anstieg	-	30,4	16	36,2	50	-	44,2
(205)	leichter Anstieg	-	-	-	31	-	-	-
(218)	-	-	1	-	-	-	-	-
(228)	-	-	18,7	27,4		-	-	-
(231)	leichter Anstieg	-	-	-	13	-	osmot. Diurese	-
(232)	signif. Anstieg	-	8,4	5,6	14	-	-	-
(233)	3facher Anstieg	-	0,01	2,2	3 8	-	-	-
GMI	(3facher Anstieg)	2,78	37,3	10,6	25,0	62,7	+ 739	zusätzl. 7

Tab. 29 Der Prozentsatz der Kohlenhydratausscheidung bei Kohlenhydratinfusionen beim Menschen

Zitat-stelle	n	Infundiertes Kohlenhydrat	Zufuhrrate (g/kg/Std.)	Infusionsdauer (min)	Ausscheidung in (%) bzw. (g) Glucose	Maltose	Ges.Zucker
(10)	6	Maltose	0,25	360	24,1 %	3,4 %	27,5 %
(21)	6	Maltose	0,28	180	3,7 g	1,2 g	12 %
(47)	-	Maltose	(1 g/kg)	120 - 240	-	-	39 - 44 %
(61)	23	Maltose	0,125	360	13 %	87 %	20 %
			0,25	360	8 %	92 %	48 %
(66)	-	Maltose	-	-	-	-	20 - 35 %
(68)	6	Maltose	0,125	720	2 g/Std.	25-35 %	2,5 g/Std.
	4		0,25	480	-	-	5,0 g/Std.
(71)	6	Maltose	0,125	240	-	-	15 %
	10		0,25				30 %
	7		0,5				30 %
(99)	9	Maltose	0,25	120	2,7 %	1,3 %	4 %
(196)	20	Maltose	0,2	360	-*	16 %	26 %
			0,5		-	30 %	36 %
(199)	10	Maltose	0,5	345	16 %	30,4 %	36,2 %
(205)	-	Maltose	(50 g/Std.)	60	-	-	31 %
(228)	18	Maltose	2	30	27,4 %	18,7 %	-
(231)	-	Maltose	1,0	30	-	-	13 %
(232)	5	Maltose	25 g	Bolus	5,6 %	8,4 %	14 %

*keine Angaben

Tab. 29 Fortsetzung

Zitat-stelle	n	Infundiertes Kohlenhydrat	Zufuhrrate (g/kg/Std.)	Infusionsdauer (min)	Ausscheidung in (%) bzw. (g) Glucose	Maltose	Ges.Zucker
(11)	10	Glucose	0,75	720	0,5 %	-	-
(12)	4	Glucose	0,125	360	1,0 %	-	-
	4		0,75		0,5 %		
(105)	-	Glucose	1,0	345	1,0 %	-	-
(109)	6	Glucose	1,0	360	3,0 %	-	-
	5		0,5	360	0,9 %		
(111)	5	Glucose	1,0	360	2,8 %	-	-
	4		1,5	420	7,5 %		
GMI	12	Glucose	0,5	345	10,6 %	37,3 %	25,0 %
		Maltose	0,5				

Tab. 30 Wertetabelle zur graphischen Darstellung Abb. 18

T Zeit (Stunden)	y Meßwerte	z_2 $306-280 \cdot e^{-0,626 \cdot T}$	z-y = Abweichung
0,0	0,0	26,0	+ 26,0
0,25	73,9	66,6	- 7,3
0,5	105,9	101,3	- 4,6
0,75	136,4	130,9	- 5,5
1,25	174,0	178,0	+ 4,0
1,75	211,8	212,4	+ 0,6
2,25	231,7	237,5	+ 5,8
2,75	253,1	255,9	+ 2,8
3,25	267,3	269,4	+ 2,1
3,75	285,4	279,2	- 6,2
4,25	285,0	286,4	+ 1,4
4,75	296,2	291,7	- 4,5
5,25	300,7	295,5	- 5,2
5,75	300,2	298,3	- 1,9
		Mittlere Abweichung	$\pm$ 8,2

Tab. 31 Wertetabelle zur graphischen Darstellung Abb. 18

T Zeit (Stunden)	y Meßwerte	z_1 $130 \cdot (1+(T-0,15) \cdot e^{-0,6 \cdot T^2})$	z-y = Abweichung
0,0	88,6	110,5	+ 21,9
0,25	151,1	142,5	- 8,6
0,5	172,5	169,2	- 3,3
0,75	186,1	185,7	- 0,4
1,25	186,2	186,0	- 0,2
1,75	168,0	163,1	- 4,9
2,25	145,2	143,1	- 2,1
2,75	133,5	133,6	+ 0,1
3,25	135,5	130,7	- 4,8
3,75	129,8	130,1	+ 0,3
4,25	130,7	130,0	- 0,7
4,75	130,0	130,0	0,0
5,25	130,6	130,0	- 0,6
5,75	124,7	130,0	+ 5,3
		Mittlere Abweichung	± 6,8

Tab. 32 Der Korrelationskoeffizient in Abhängigkeit von der Zeit T

T (Minuten)		1 Blutglucose	2 Blutmaltose	3 Uringlucose	4 Urinmaltose	5 Insulin
T_1 (15)	1	1,000	-	-	-	-
	2	0,426	1,000	-	-	-
	3	0,163	0,410	1,000	-	-
	4	0,074	0,156	0,115	1,000	-
	5	0,623	0,334	0,230	0,331	1,000
T_2 (30)	1	1,000	-	-	-	-
	2	- 0,496	1,000	-	-	-
	3	- 0,272	Fehler	1,000	-	-
	4	- 0,071		0,325	1,000	-
	5	0,038		0,388	- 0,173	1,000
T_3 (45)	1	1,000	-	-	-	-
	2	- 0,057	1,000	-	-	-
	3	- 0,234	- 0,093	1,000	-	-
	4	0,273	0,057	- 0,349	1,000	-
	5	- 0,026	- 0,490	- 0,123	0,510	1,000
T_4 (75)	1	1,000	-	-	-	-
	2	0,343	1,000	-	-	-
	3	- 0,063	0,095	1,000	-	-
	4	- 0,449	- 0,372	0,087	1,000	-
	5	- 0,354	- 0,432	0,520	0,491	1,000

Tab. 32 Fortsetzung

T (Minuten)		1 Blutglucose	2 Blutmaltose	3 Uringlucose	4 Urinmaltose	5 Insulin
T_9 (225)	1	1,000	-	-	-	-
	2	- 0,320	1,000	-	-	-
	3	- 0,035	0,274	1,000	-	-
	4	0,179	0,117	0,014	1,000	-
	5	0,045	- 0,058	0,367	- 0,243	1,000
T_{10} (255)	1	1,000	-	-	-	-
	2	- 0,434	1,000	-	-	-
	3	- 0,141	0,211	1,000	-	-
	4	- 0,372	0,672	0,017	1,000	-
	5	0,354	0,201	0,248	0,180	1,000
T_{11} (285)	1	1,000	-	-	-	-
	2	0,322	1,000	-	-	-
	3	- 0,025	0,563	1,000	-	-
	4	- 0,662	0,026	0,370	1,000	-
	5	0,215	0,169	0,196	- 0,193	1,000
T_{12} (315)	1	1,000	-	-	-	-
	2	0,279	1,000	-	-	-
	3	0,030	- 0,011	1,000	-	-
	4	- 0,745	- 0,106	- 0,182	1,000	-
	5	0,328	0,275	0,248	0,162	1,000

Tab. 32 Fortsetzung

T (Minuten)		1 Blutglucose	2 Blutmaltose	3 Uringlucose	4 Urinmaltose	5 Insulin
T_5 (105)	1	1,000	-	-	-	-
	2	0,065	1,000	-	-	-
	3	0,193	- 0,133	1,000	-	-
	4	- 0,145	- 0,281	- 0,421	1,000	-
	5	- 0,312	- 0,217	0,216	0,069	1,000
T_6 (135)	1	1,000	-	-	-	-
	2	- 0,435	1,000	-	-	-
	3	0,236	- 0,122	1,000	-	-
	4	0,029	- 0,073	- 0,136	1,000	-
	5	0,303	- 0,125	0,411	- 0,555	1,000
T_7 (165)	1	1,000	-	-	-	-
	2	0,010	1,000	-	-	-
	3	0,163	0,218	1,000	-	-
	4	- 0,087	- 0,273	- 0,011	1,000	-
	5	0,506	- 0,132	0,431	0,075	1,000
T_8 (195)	1	1,000	-	-	-	-
	2	- 0,118	1,000	-	-	-
	3	- 0,235	- 0,098	1,000	-	-
	4	- 0,175	0,122	0,453	1,000	-
	5	0,216	- 0,214	0,398	- 0,007	1,000

Tab. 32 Fortsetzung

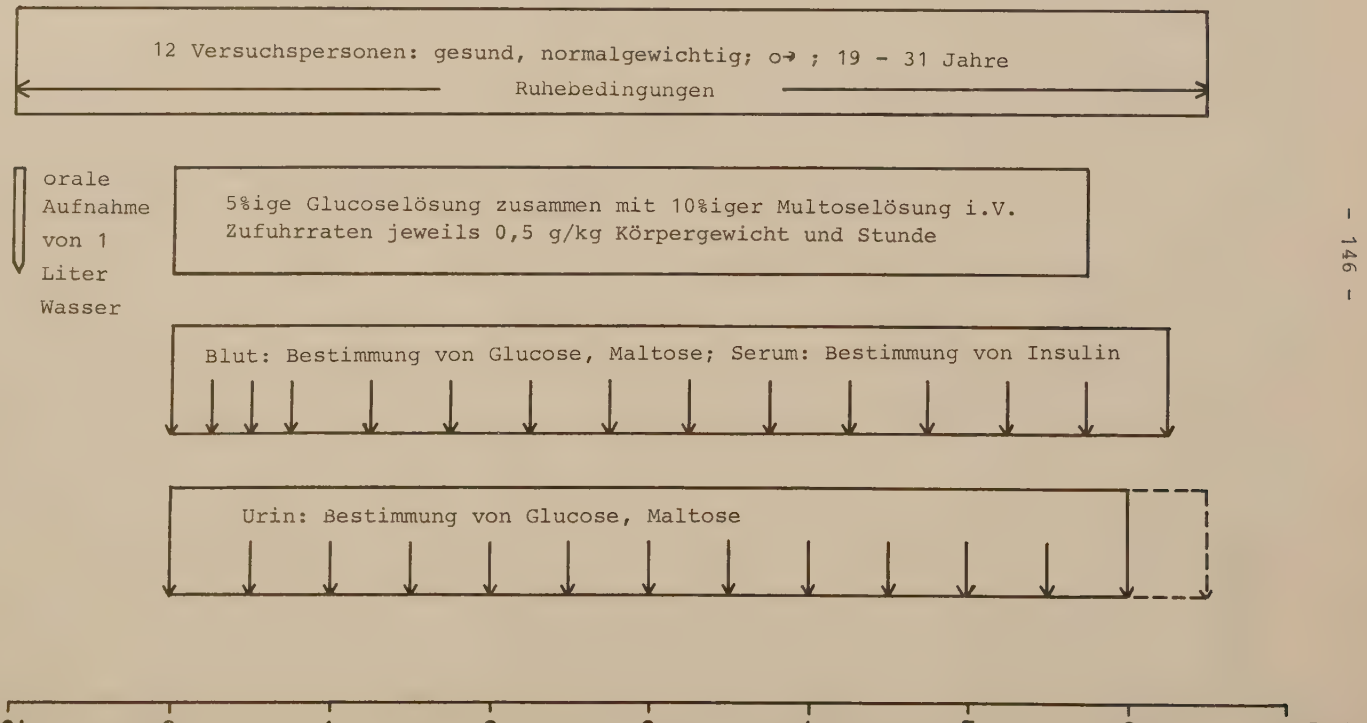
T (Minuten)		1 Blutglucose	2 Blutmaltose	3 Uringlucose	4 Urinmaltose	5 Insulin
T_{13} (345)	1	1,000	-	-	-	-
	2	0,002	1,000	-	-	-
	3	0,293	0,203	1,000	-	-
T_{14} (375)	1	1,000	-	-	-	-
	2	- 0,267	1,000	-	-	-
	3	0,109	0,154	1,000	-	-

Tab. 33 Die multiple Korrelation in Abhängigkeit von der Zeit T

T (Minuten)		Multiple Korrelation	
T_1	(15)	0,6928	
T_2	(30)	0,6339	
T_3	(45)	0,7581	
T_4	(75)	0,7673	
T_5	(105)	0,4598	
T_6	(135)	0,6949	
T_7	(165)	0,6577	
T_8	(195)	0,5514	
T_9	(225)	0,4674	
T_{10}	(255)	0,6036	
T_{11}	(285)	0,3475	
T_{12}	(315)	0,4764	
T_{13}	(345)	0,3560	
T_{14}	(375)	0,2195	Signifikanz zwischen 0,838 bis 1.000

7. ABBILDUNGEN

Abb. 1 Versuchsanordnung während kontinuierlicher Zufuhr 5% iger Glucoselösung zusammen mit 10% iger Maltoselösung bei einer Zufuhrrate von jeweils 0.5 g/kg Körpergewicht und Stunde. (n = 12) Die vertikalen Pfeile zeigen die Zeitpunkte der Probennahme an.



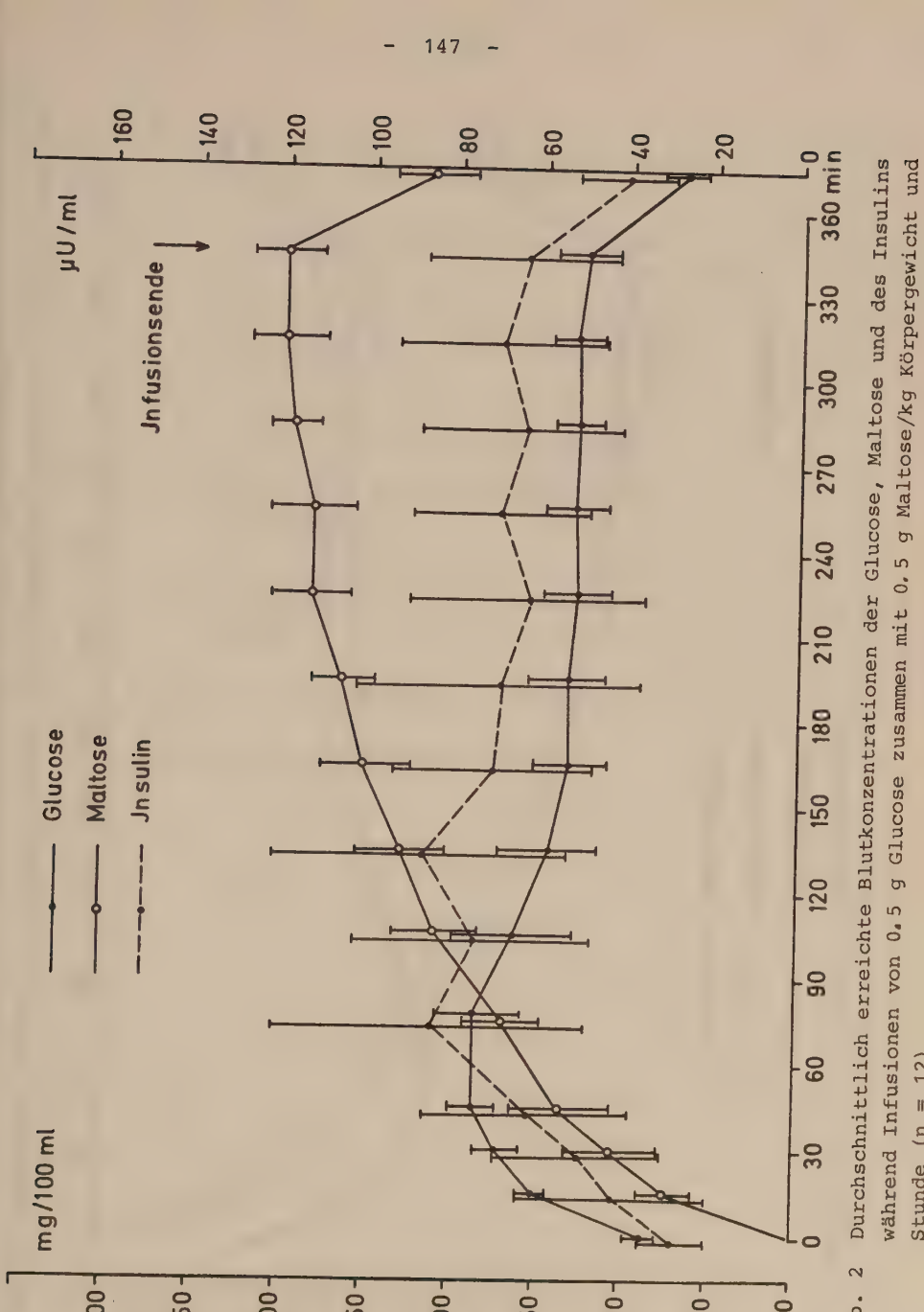


Abb. 2 Durchschnittlich erreichte Blutkonzentrationen der Glucose, Maltose und des Insulins während Infusionen von 0,5 g Glucose zusammen mit 0,5 g Maltose/kg Körpergewicht und Stunde (n = 12).

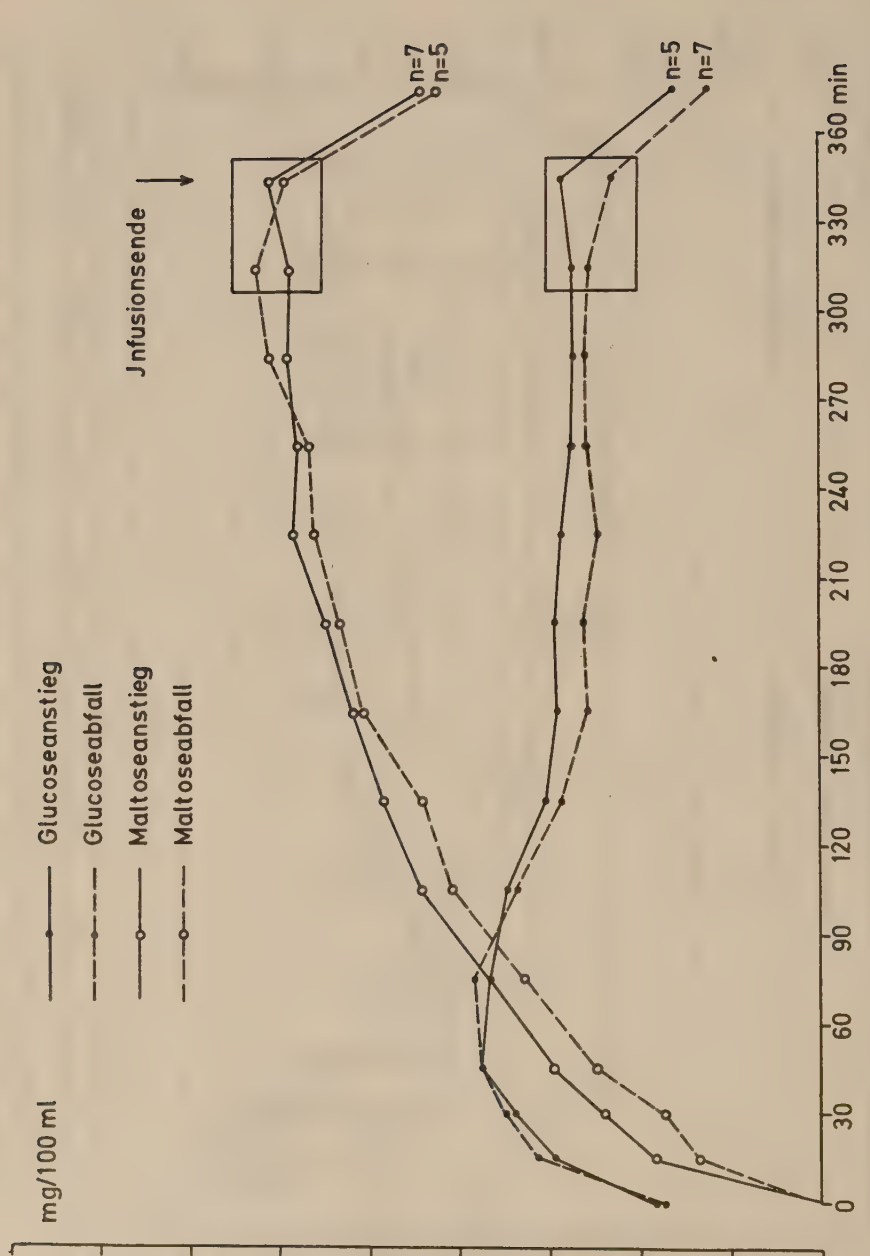
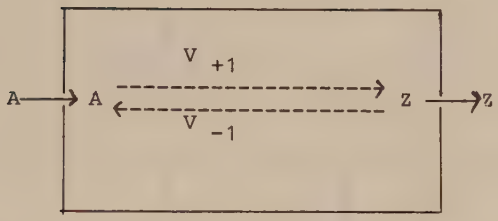


Abb. 3 Aufschlüsselung der 12 Versuchspersonen in 2 Gruppen mit einem Anstieg bzw. Abfall der Blutglucose- und -maltosekonzentration nach der 315. Infusionsminute.

Reaktion "in vivo"



Es kommt zu keinem Erreichen eines Gleichgewichts,

$(V_{+1} > V_{-1})$

ständige Zufuhr von Energie ist notwendig.

Abb. 4 Dynamisches Gleichgewich im offenen System = Fließgleichgewicht.
(modifiziert nach Buddecke (27))

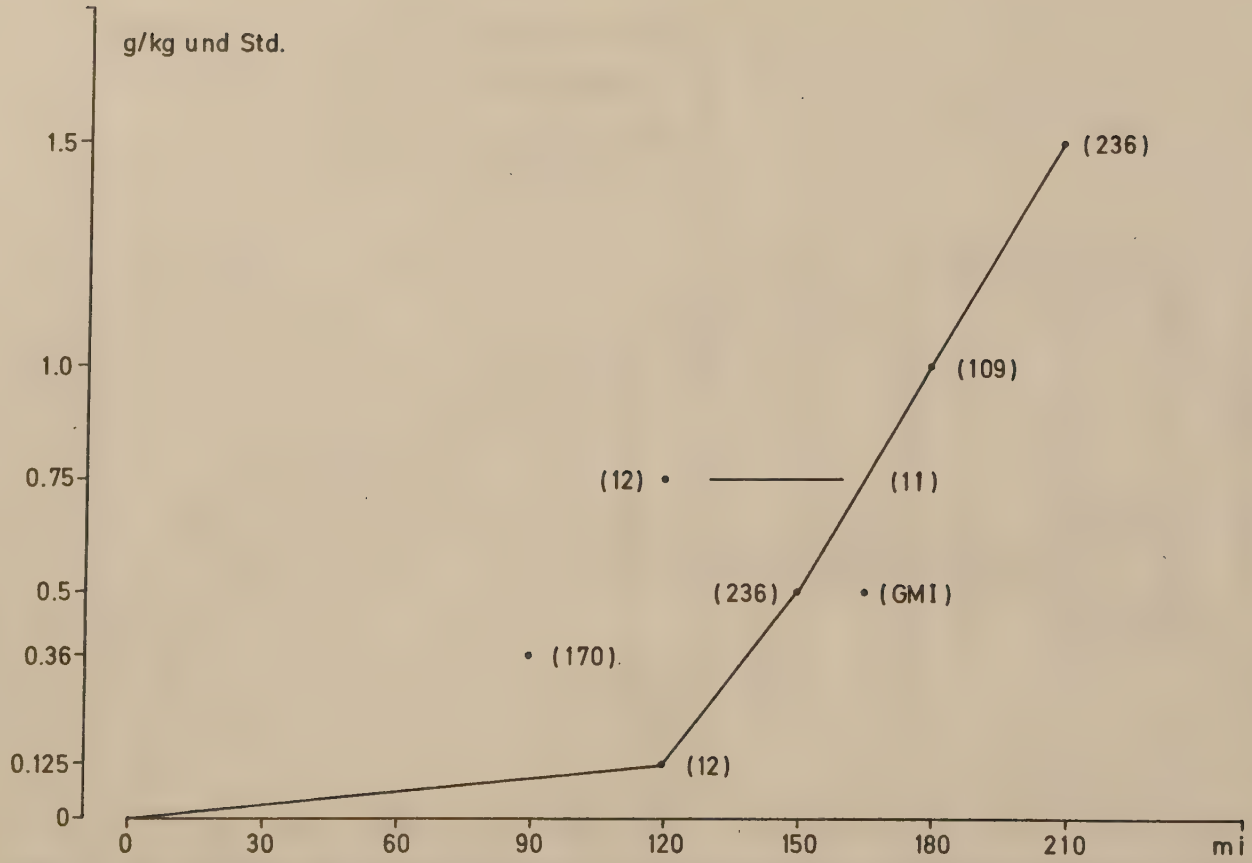


Abb. 5 Der Zeitpunkt des Erreichens eines "steady-state" der Blutglucosekonzentration in der Literatur bei Glucoseinfusionen verschiedene Zufuhrrate. Die Zahlen in Klammern entsprechen den Literaturzitaten. GMI = Glucose - Maltose - Infusion (s. Tab. 24).

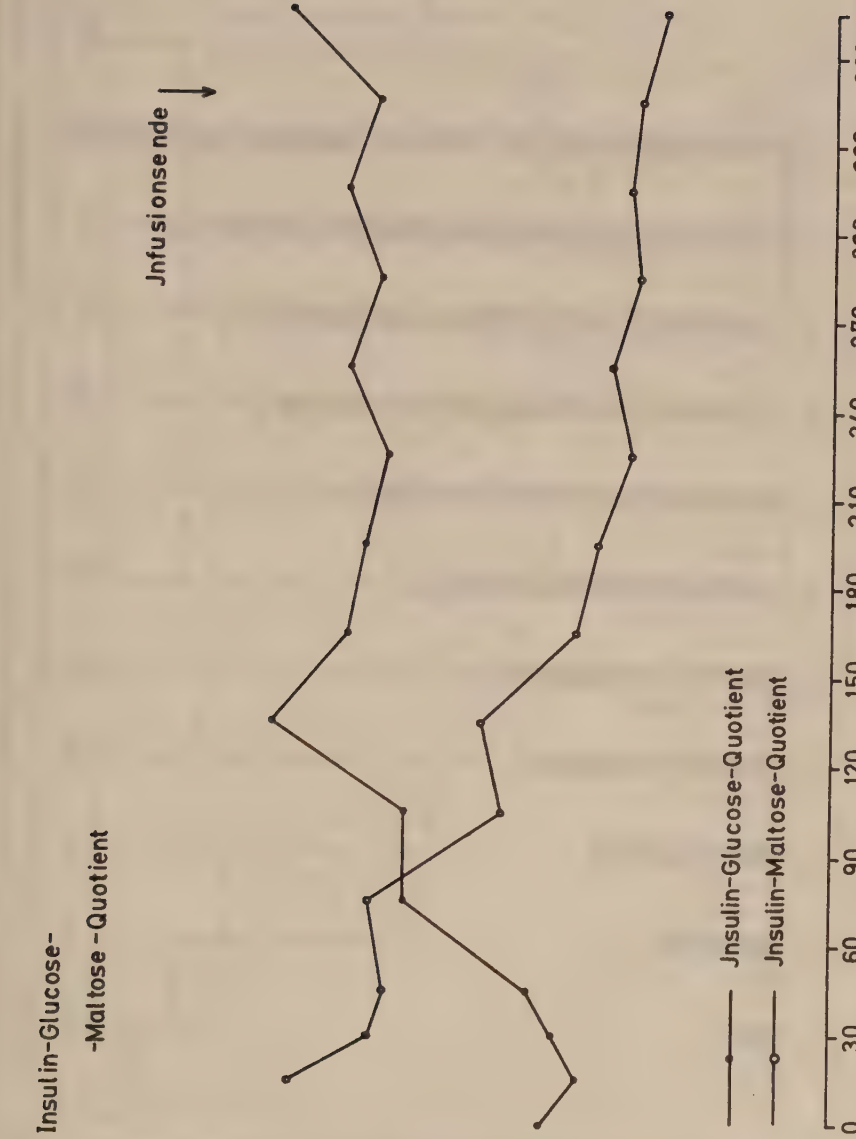


Abb. 6 Der Insulin-Glucose- und Maltose-Quotient während Infusionen von 0.5 g Glucose zusammen mit 0.5 g Maltose / kg Körpergewicht und Stunde (n = 12).

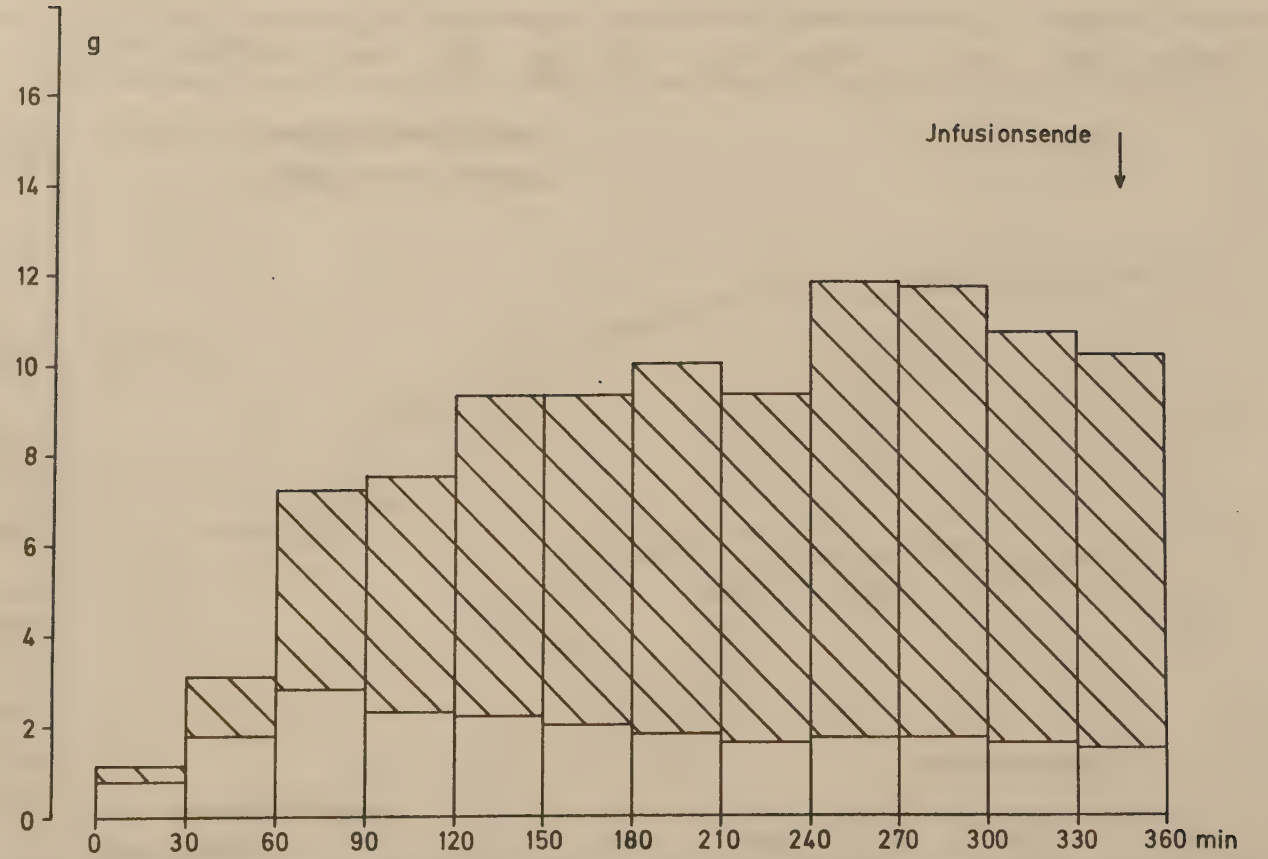


Abb. 7 Glucose- (freie Säulen) und Maltoseausscheidung (schraffierte Säulen) in (g) während Infusionen von 0.5 g Glucose zusammen mit 0.5 g Maltose / kg Körpergewicht und Stunde (n = 12)

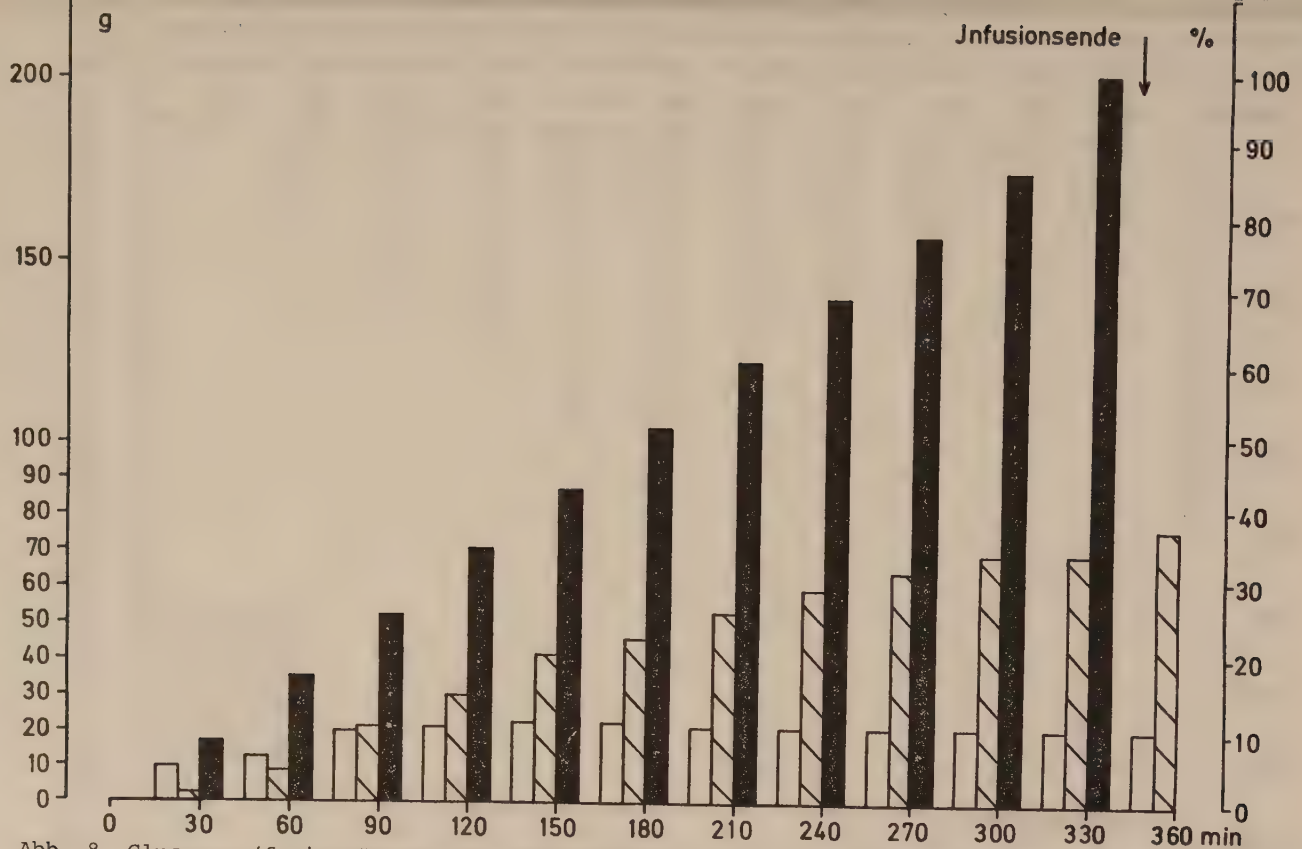


Abb. 8 Glucose- (freie Säulen) und Maltoseausscheidung(schraffierte Säulen) in (g/%) bezogen auf die insgesamt bis zu einem bestimmten Zeitpunkt erhaltene Kohlenhydratmenge (geschlossene Säulen) während Infusionen von 0.5 g Maltose / kg Körpergewicht und Stunde (n = 12). 0.5 g/kg u. Std. = 17.6 g in 30. Min. = durchschn. 202.9 g Glucose/Maltose in 345 Min.

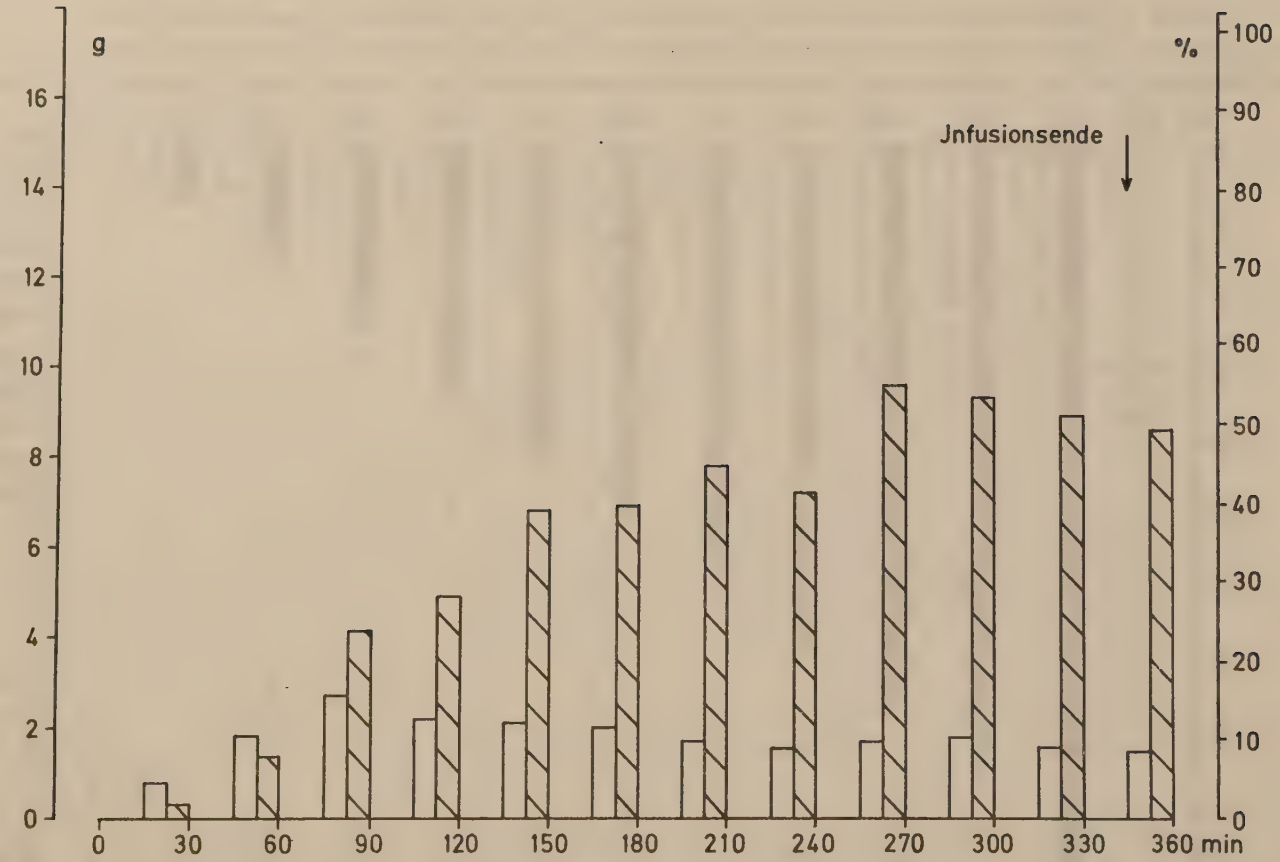


Abb. 9 Glucose- (freie Säulen) und Maltoseausscheidung (schraffierte Säulen) in (g/%) bezogen auf die halbstündig erhaltene Kohlenhydratmenge während Infusionen von 0.5 g Glucose zusammen mit 0.5 g Maltose / kg Körpergewicht und Stunde (n = 12).

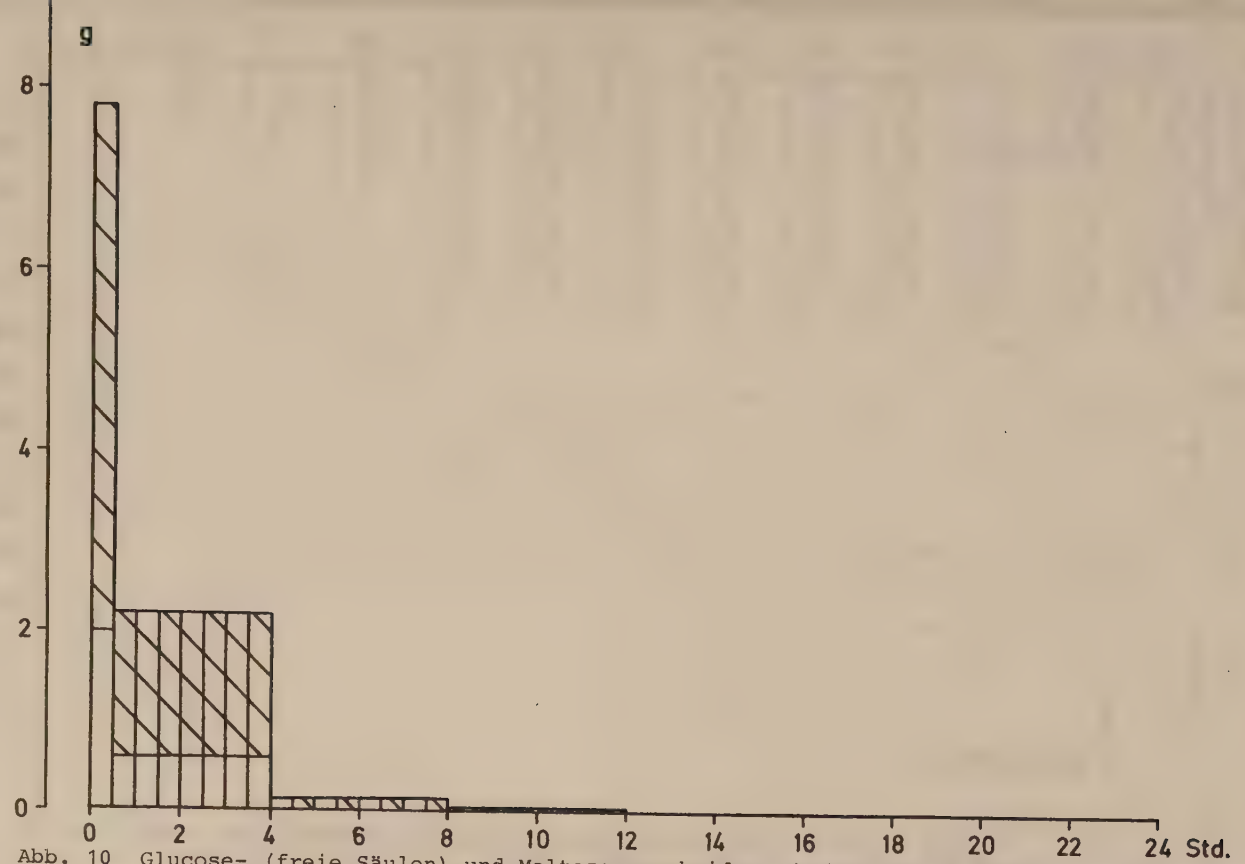


Abb. 10 Glucose- (freie Säulen) und Maltoseausscheidung (schraffierte Säulen) nach Beendigung von Infusionen mit 0.5 g Glucose zusammen mit 0,5 g Maltose / kg Körpergewicht und Stunde (n = 4).

Abb. 11 Ausscheidung in (ml) während Infusionen von 0.5 g Glucose zusammen mit 0.5 g Maltose / kg Körpergewicht und Stunde. Die punktierte Säule entspricht der oralen Wasserzufuhr vor Infusionsbeginn, die freien Säulen der intravenösen Flüssigkeitszufuhr und die doppelt schraffierten Säulen der renalen Ausscheidung (n = 12).

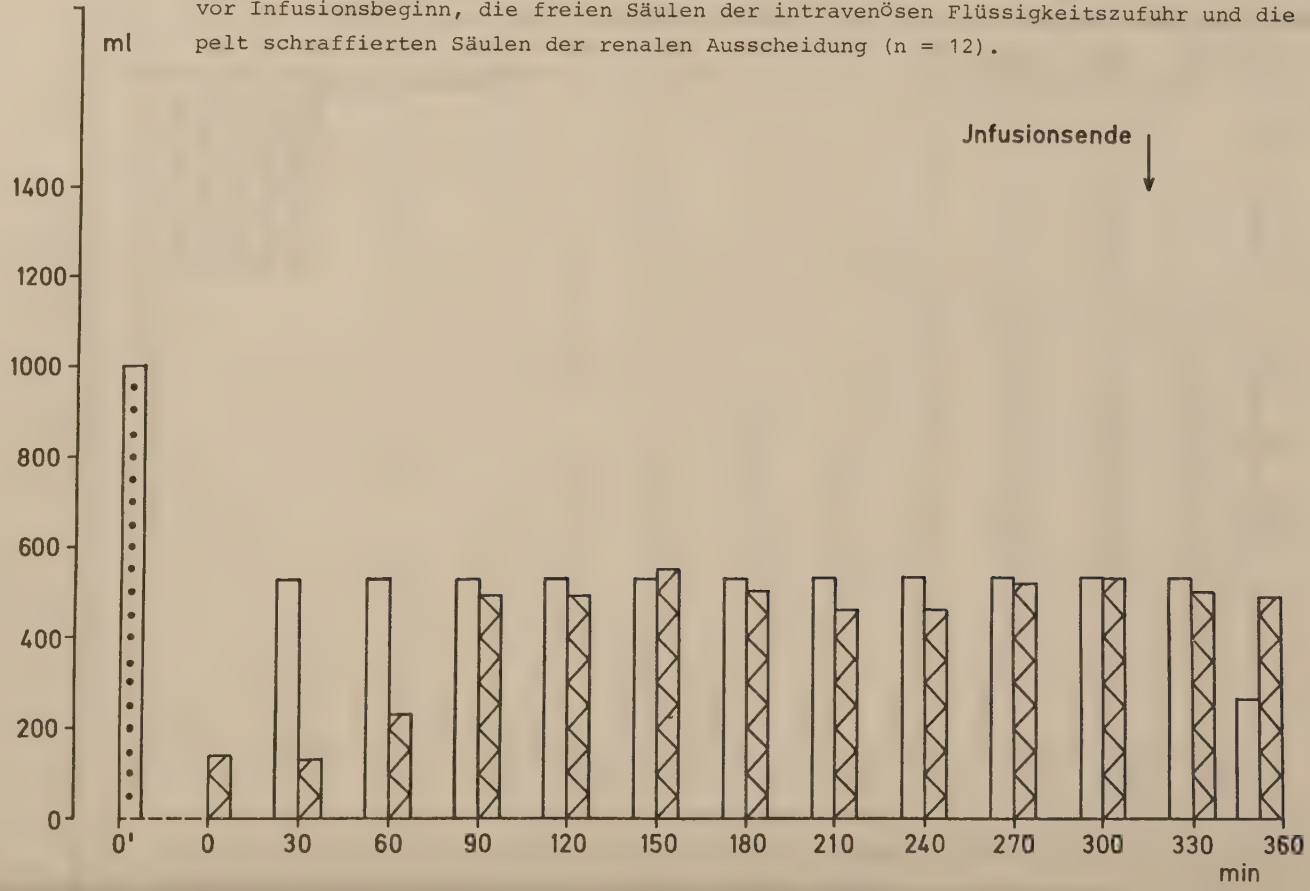


Abb. 12 Blutkonzentrationen der Glucose, Maltose und des Insulins während einer Infusion von 0.5 g Glucose zusammen mit 0.5 g Maltose / kg Körpergewicht und Stunde bei der Versuchsperson H. Z. (13) mit möglichem Prädiabetes.

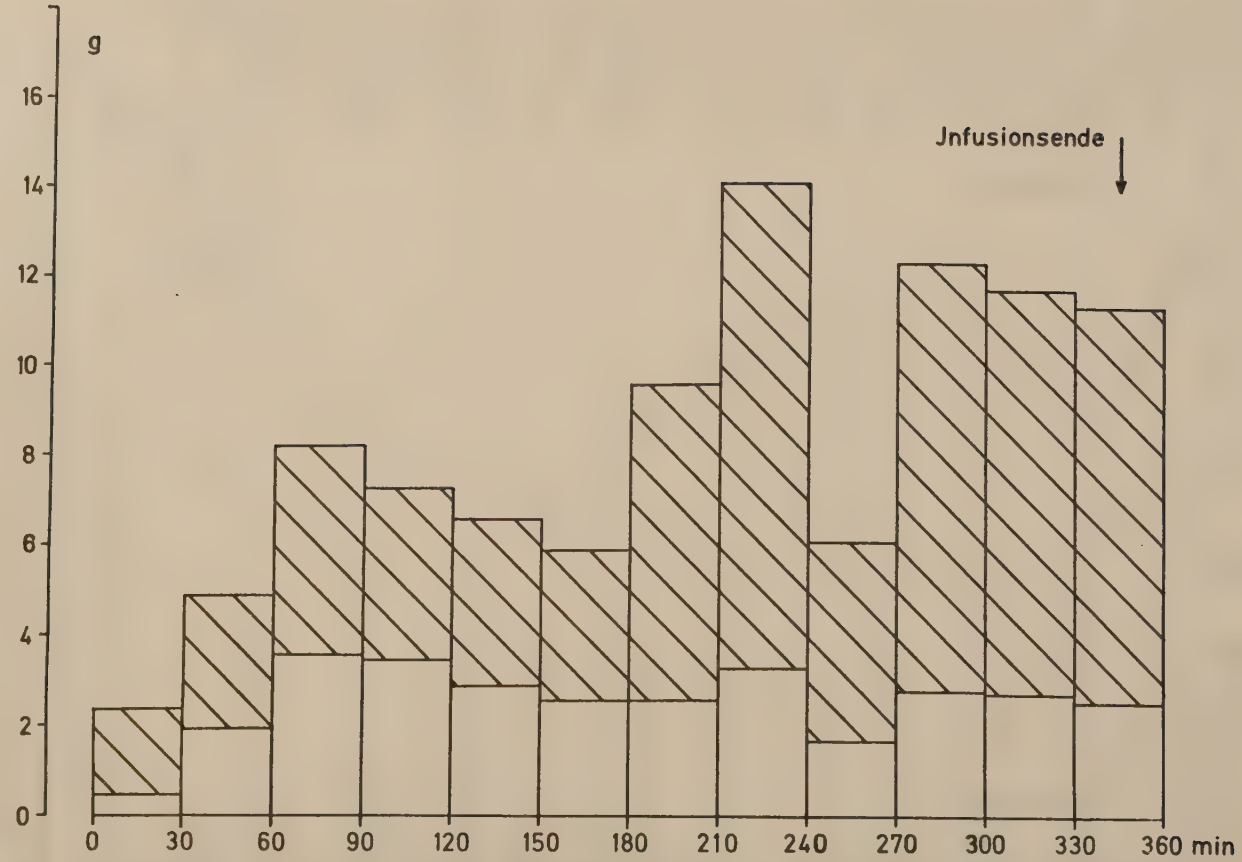


Abb. 13 Glucose- (freie Säulen) und Maltoseausscheidung (schraffierte Säulen) während einer Infusion von 0.5 g Glucose zusammen mit 0.5 g Maltose / kg Körpergewicht und Stunde bei der Versuchsperson H. Z. (13) mit möglichem Prädiabetes.

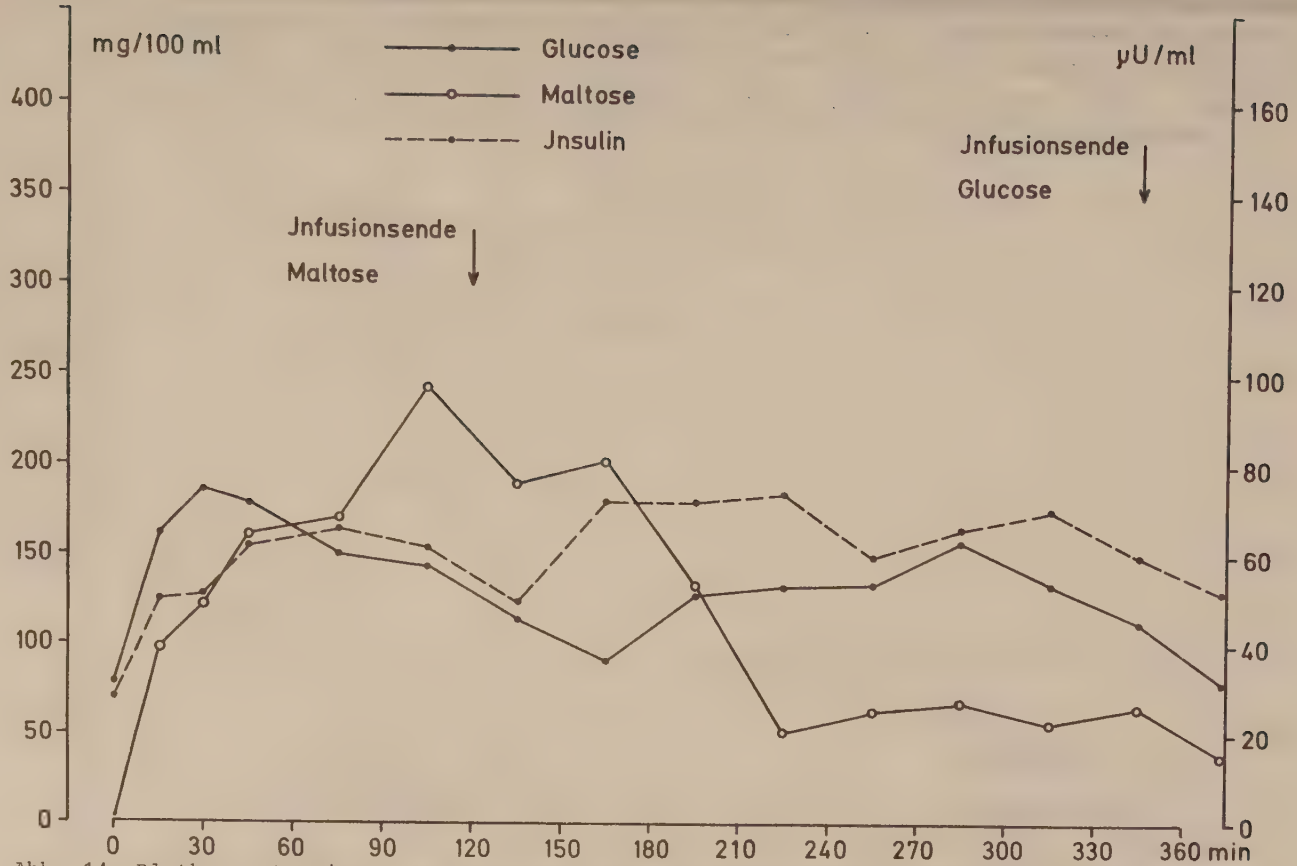


Abb. 14 Blutkonzentrationen der Glucose, Maltose und des Insulins während einer Infusion von 0.5 g Glucose zusammen mit 0.5 g Maltose / kg Körpergewicht und Stunde über 120 Minuten und für die restliche Zeit bis zur 345. Minute von Glucose allein bei der Versuchsperson A.M. (14).

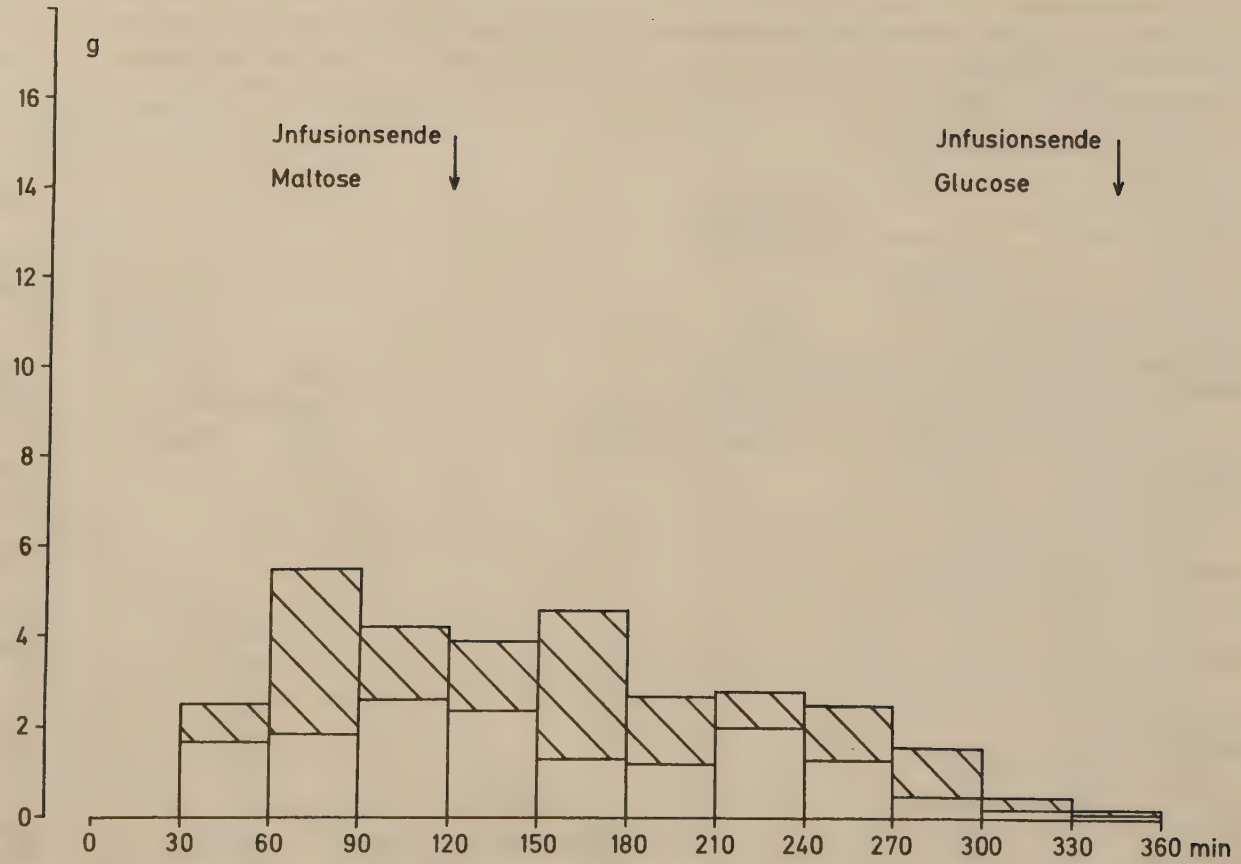


Abb. 15 Glucose- (freie Säulen) und Maltoseausscheidung (schraffierte Säulen) während einer Infusion von 0.5 g Glucose zusammen mit 0.5 g Maltose / kg Körpergewicht und Stunde über 120 Minuten und für die restliche Zeit bis zur 345. Minute von Glucose allein bei der Ver-

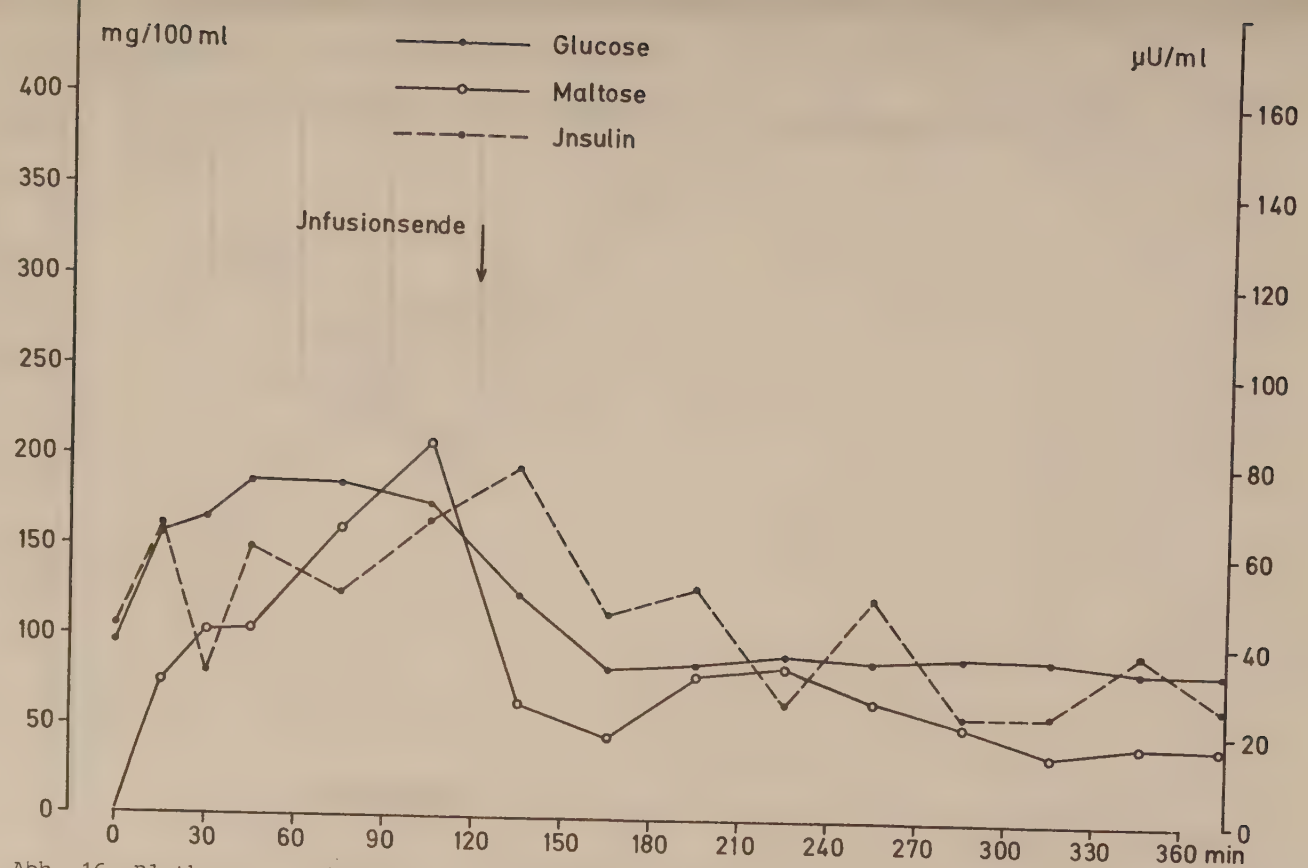


Abb. 16 Blutkonzentrationen der Glucose, Maltose und des Insulins während einer Infusion von 0.5 g Glucose zusammen mit 0.5 g Maltose/kg Körpergewicht und Stunde über 120 Minuten bei der Versuchsperson S.H. (15).

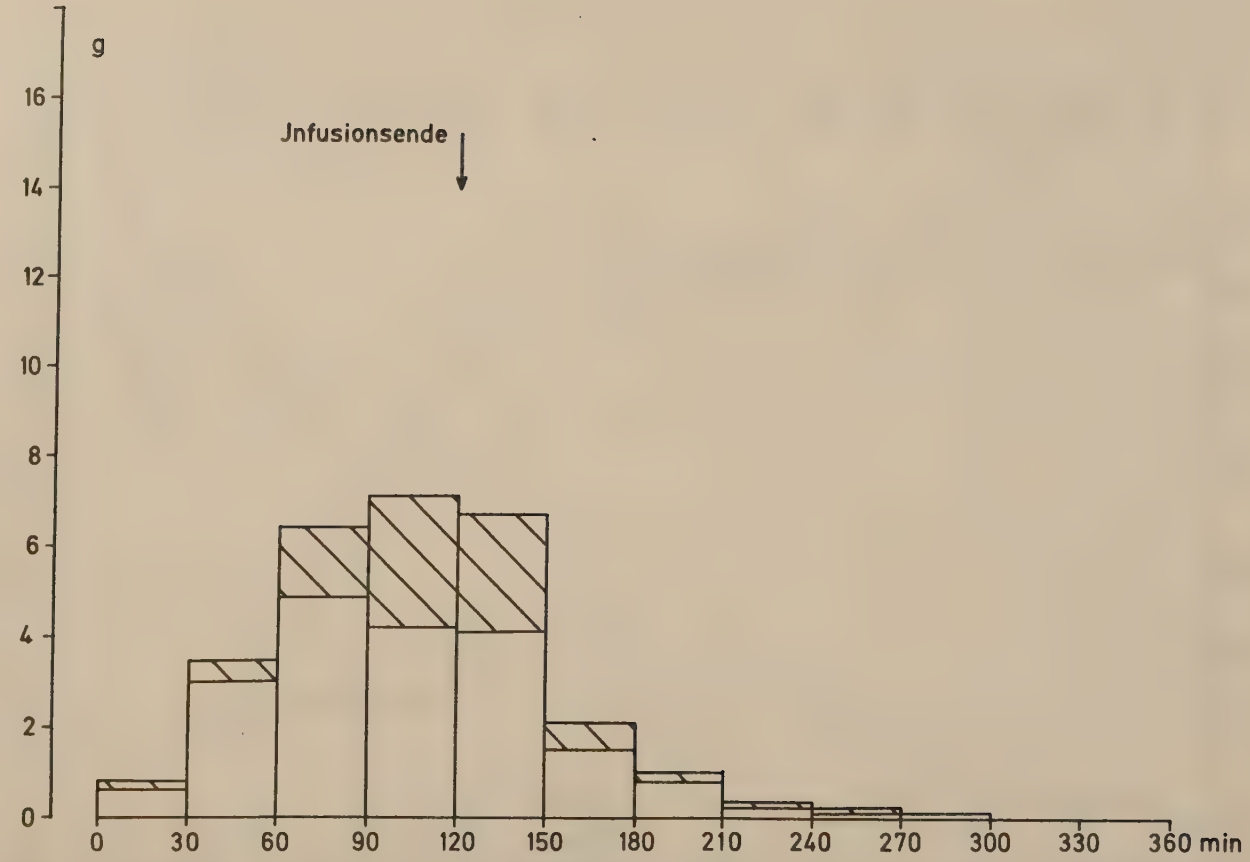


Abb. 17 Glucose- (freie Säulen) und Maltoseausscheidung (schraffierte Säulen) während einer Infusion von 0.5 g Glucose zusammen mit 0.5 g Maltose / kg Körpergewicht und Stunde über 120 Minuten bei der Versuchsperson S.H. (15).

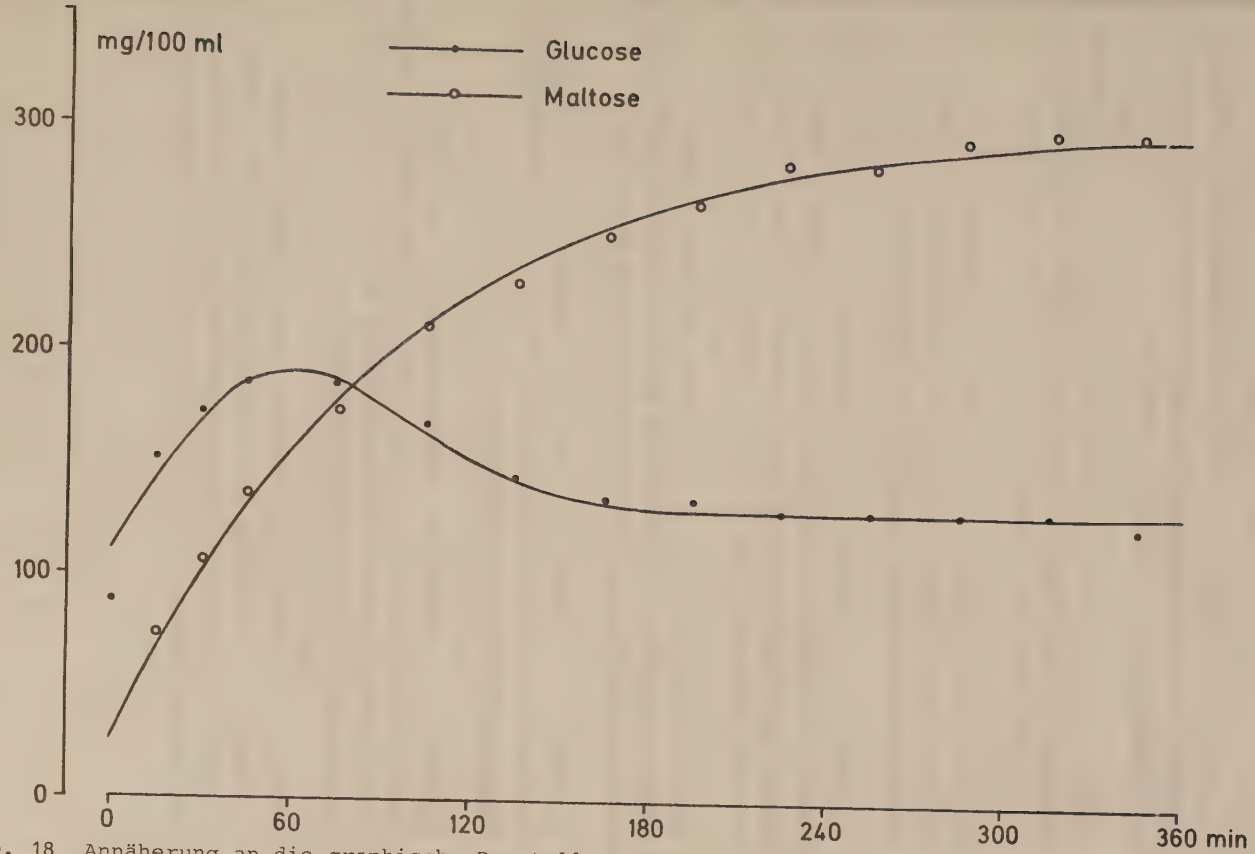


Abb. 18 Annäherung an die graphische Darstellung der Glucose- und Maltosekonzentrationen im Blut in Abhängigkeit von der Zeit T (s. Tab. 30,31). Explizite Form der Ausgleichskurven

$Z_{Glucose} = 130 + 130 \cdot (T - 0.15)\, e^{-0.6.T^2}$

$Z_{Maltose} = 306 - (280e^{-0.626.T})$

8. LITERATURVERZEICHNIS

1 AHNEFELD, F.W., BURRI, C., DICK, W., HALMAGYI, M.: Infusionstherapie I: Der Elektrolyt-, Wasser- und Säure-Basenhaushalt. J.F. Lehmanns Verlag München (1973)

2 AHNEFELD, F.W., BURRI, C., DICK, W., HALMAGYI, M.: Infusionstherapie II: Parenterale Ernährung. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1975)

3 ALBANESE, A.A., HIGGONS, R.A., ORTO, L., BELMONT, A., DI LALLO, R.: Effects of age on the utilization of various carbohydrates by man. Metabolism 3 (1954): 154

4 AMATUZIO, D.S., STUTZMAN, F.L., VANDERBILT, M.J.: Interpretation of the rapid intravenous glucose tolerance test in normal individuals and in mild diabetes mellitus. J.clin. Invest. 32 (1963): 428

5 ANDERSON, E., LONG, J.A.: The effect of hyperglycaemia on insulin secretion as determined with the isolated rat pankreas in a perfusion apparatus. Endocrinology 40 (1947): 92

6 AURICCHIO, S., RUBINO, A., TOSI, R., SEMENZA, G., LANDOLT, M., KISTLER, H., PRADER, A.: Disaccharides activities in human intestinal mucosa. Enzym.biol.clin. 3 (1963): 193

7 BAGDADE, J., BIERMAN, E., PORTE, D.: The significance of basal insulin levels in the evaluation of the insulin response to glucose in diabetic and nondiabetic subjects. J.clin. Invest. Vol. 46, Nr. 10 (1969): 1549

8 BAKER, N., SHREEVE, W.W., SHIPLEY, R.A., INCEFY, G.E., MILLER, M.: ^{14}C studies in carbohydrate metabolism.I. The oxidation of glucose in normal human subjects. J.biol.Chem. 211 (1954): 575

9 BASTENIE, P.A.: A physiological approach to the problem of enhanced insulin secretion by intestinal glucose absorption. In: International Diabetes Federation, 6th Congress, Stockholm, Sweden. Diabetes, Proceedings of the 6th International Congress. J. Östman, editor. Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, Holland (1969): 433

10 BERG, G., MATZKIES, F.: Wirkung von Maltose nach intravenöser Dauerinfusion auf den Stoffwechsel. Z. Ernährungswiss. 15 (1976): 255

11 BERG, G., MATZKIES, F., BICKEL, H.: Dosierungsgrenzen bei Infusion von Glucose, Sorbit, Xylit und deren Mischungen. Dtsch. med. Wschr. 99 (1974): 633

12 BERG, G., BICKEL, H., MATZKIES, F.: Bilanz- und Stoffwechselverhalten von Fructose, Xylit und Glucose sowie deren Mischungen bei Gesunden während sechsstündiger parenteraler Ernährung. Dtsch. med. Wschr. 98 (1973): 602

13 BERG, G., MATZKIES, F., BERGNER, D.: Verhalten der Serumlipoproteide nach Langzeitinfusion von Xylit, Fructose und Sorbit bei gesunden Männern. Klin. Wschr. 51 (1973): 1124

14 BERGNER, W., GÖSCHKE, H., MOPPERT, J., KUNZLI, H.: Insulin concentrations in portal venous and peripheral venous blood in man following administration of glucose, galactose, xylitol and tolbutamide. Horm. Metab. Res. 5 (1972): 4

15 BERGMEYER, H.U., BERNT, E., SCHMIDT, F., STORK. H.: D-Glucose. Determination with hexokinase and glucose-6-phosphate dehydrogenase; In: Methods of enzymatic analysis; 3rd. ed., Vol. 3 (1974) Verlag Chemie, Weinheim: 1196

16 BERGMEYER, H.U., GAWEHN, K.: Methoden der enzymatischen Analyse. Weinheim/Bergstraße: Verlag Chemie 1974

17 BICKEL, H., HALMAGYI, M.: Bedarf und Verwertung von Kohlenhydraten und Alkohol. In: Infusionstherapie, Bd. II: Parenterale Ernährung. Hrsg. von Ahnefeld, F.W., Burri, C., Dick, W., Halmagyi, M. (1975): 72

18 BICKEL, H., BÜNTE, H., COATS, D.A., MISCH, P., RAUFFER, L.V., SERANOWITZ, P.: Die Verwertung parenteral verabreichter Kohlenhydrate in der postoperativen Phase. Dtsch. med. Wschr. 98 (1973): 809

19 BICKEL, H.: Mellituria, a paper chromatographic study. J.Pediat. 59 (1961): 641

20 BLACKARD. W., NELSON, N.: Portal and peripheral vein immunoreactive insulin concentrations before and after glucose infusion. Diabetes, Vol. 19, Nr. 5 (1970): 302

21 BODE, J.Ch., BONNET, M., BODE, C., DÜRR, K.H.: Stoffwechsel von Maltose nach intravenöser Zufuhr bei Diabetikern und Stoffwechselgesunden. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 82 Pt. 1 (1977): 915

22 BOECKER, S., HOOS, I., FÖRSTER, H.: Suitability of maltose for parenteral nutrition. Nutr. Metab. 21 (Suppl. 1) (1977): 118

23 BOGDONOFF, M.D., NICHOLS, C.R.: Handbook of Physiology. Washington (1965): 613

24 BONINI, P., CERIOTTI, G., FRANZINI, C.: Human urinary alpha-glucosidase as an index of renal tubular damage. Clin.chim. Acta 27 (1970): 415

25 BOTTERMANN, P.: Früherkennung des Diabetes mellitus. Med. Klin. 64 (1969): 49

26 BROLIN, S.E., BERNE, C., BORGLUND, E.: Enzymatic aspects of the stimulation of the B-cells by glucose. In: International Diabetes Federation. 6th Congress Stockholm, Sweden. Diabetes, Proceedings of the 6th International Congress. J. Östman, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, Holland (1967): 140

27 BUDDECKE, E.: Grundriß der Biochemie. 3. Auflage, Walter de Gruyter Verlag Berlin, New York (1973)

28 CAHILL, G.F., SOELDNER, J.S.: Glucose homeostasis: A brief review. Mathematical Biosciences. Suppl. I. Hormone Control System. 5 (1969): 88

29 CAMERINI-DAVALOS, R.A., CAULFIELD, J.B., RESS, S.B., LOZANO-CASTANEDA, O.: Preliminary observations on subjects with prediabetes. Diabetes 12 (1963): 508

30 CERASI, E., LUFT, R.: Insulin response to glucose infusion in diabetic and non-diabetic monozygotic twin pairs. Genetic control of insulin response? Acta Endocrinol. (Kobenhavn) 55 (1967): 330

31 CERASI, E., LUFT, R.: Plasma-insulin response to sustained hyperglycaemia induced by glucose infusion in human subjects. Lancet (1963): 1359

32 CHERRINGTON, A.D., CHASSON, J.L.: The Role of insulin and glucagon in the regulation of basal glucose production in the postabsorptive dog. J.clin. Invest. 58 (1976): 1407

33 COLEMAN; G.S.: The metabolism of starch, maltose and some other sugars by the rumen ciliate Entodinicum caudatum. J.Gen.Microbiol. 57 (1969): 303

34 COMBES, B., ADAMS, R.H., STRICKLAND, W., MADISON, L.L.: The physiological significance of the secretion of endogenous insulin into the portal circulation. IV. Hepatic uptake of glucose during glucose infusion in nondiabetic dogs. J.clin. Invest. 40 (1961): 1706

35 CONARD, V., FRANCKSON, I.R., BASTENIE, P.A., RESTENS, J., KOVACS, L.: Etude critique du triangle d'hyperglycémie intraveineux chez l'homme normal et détermination d'un "coefficient d'assimilation glucidique". Arch. int. Pharmacodyn. 93 (1953): 277

36 CONN, J.W., FAJANS, S.S.: The prediabetic state. A concept of dynamic resistance to a genetic diabetogenic influence. Amer.J.Med. 31 (1961): 839

37 CONSTAM, G.R.: Die Diagnose des latenten Diabetes mellitus. Dtsch. med. Wschr. 93 (1968): 537

38 COOK, G.C.: Comparison of absorption rates of glucose and maltose in man in vivo. Clinical Science 44 (1973): 425

39 CREUTZFELD, W., FRERICHS, H., CREUTZFELD, C.: The stimulation and inhibition of insulin secretion in vivo and in vitro. In: International Diabetes Federation, 6th Congress. J. Östman, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, Holland (1969). 110

40 CURRY, D.L., BENNETT, L.L., GRODSKY, G.M.: Dynamics of insulin secretion by the perfused rat pancreas. Endocrinology 83 (1968): 572

41 CUTHBERTSON, D.P.: Surgical metabolism and evolutionary aspects. In: Metabolism and the response to injury. Hrsg. von A.W. Wilkinson, D. Cuthbertson. Pitman Medical, London (1976): 1

42 DAHLQUIST, A., THOMSON, D.: The digestion and absorption of maltose and trehalose by the intact rat. Acta physiol. scand. 59 (1963): 111

43 DAHLQUIST, A., BORGSTRÖM, B.: Digestion and absorption of disaccharides in man. Biochem.J. (1961): 411

44 DEANE, N., SMITH, H.W.: Fate of insulin and sucrose in normal subjects as determined by urine reinfusion technique. J.clin. Invest. 34 (1955): 681

45 DEANE, N., SCHREINER, G.E., ROBERTSON, J.S.: The velocity of distribution of sucrose between plasma and interstitial fluid, with reference to the use of sucrose for the measurement of extracellular fluid in man. J.clin. Invest. 30 (1951): 1463

46 DESCHAMPS, I., HEILBRONNER, J., CANIVET, J., LESTRADET, H.: Les variations spontanées de l'insuline au cours des vingtquatre heures chez des sujets normaux. La Presse Med. 77 (1969): 1815

47 DIERKES, L., BÜSING, G., REINAUER, H.: Untersuchungen zum Abbau von reduzierten Oligosacchariden beim Menschen und bei der Ratte. Z. Ernährungswiss. 12 (1973): 209

48 DIETZE, G., WICKLMAYR, M., HEPP, D., GRUNST, J., STIEGLER, G., MEHNERT, H.: Der Stoffwechsel des Splanchnikusgebietes unter dem Einfluß von Fructose. In: Infusionstherapie I (1973/4): 552

49 DOROMAL, N.M., CANTER, J.W.: Hyperosmolar hyperglycemic nonketotic coma complicating intravenous hyperalimentation. Surg.Gyn.Obstetr. 136 (1973): 729

50 DOST, F.H.: Der Blutspiegel. Leipzig: Georg Thieme Verlag (1953)

51 DOUDOROFF, M., HASSID, W.Z., PUTMANN, E.W., POTTER, A.L.: Direct utilization of maltose by Escherichia coli. J.Biol. Chem. 179 (1949): 921

52 DREYFUS, J.C., ALEXANDRE, Y.: Electrophoretic characterization of acidic and neutral amylo-1,4-glucosidase (acid maltase) in human tissue and evidence for two electrophoretic variants in acid maltase deficiency. Biochim. Biophys. Res. Commun 48 (1972): 914

53 DUDRICK, S.J., MAC FADYEN, B.V., VAN BUREN, C.T., RUBERG, R.L., MAYNARD, A.T.: Parenteral hyperalimentation, metabolic problems and solutions. Ann. Surg. 176 (1972): 259

54 DÜRR, H.K., BODE, C., BONNET, M.: Maltoselösungen zur Infusionstherapie in der Inneren Medizin. In: INA Bd. 13: Grundlagen und neue Aspekte der parenteralen und Sondenernährung. Hrgs. von J. Eckart, P.-U. Heuckenkamp und B. Weinheimer (1978)

55 ELRICK, H., STIMMLER, L., HLADC, L., ARAI, L.Y.: Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. J.clin.Endocr. 24 (1964): 1076

56 FAJANS, S.S., FLOYD, J.G., KNOPF, R.F., GUNTSCHE, E.M., RULL, J.A., THIFFAULT, C.A., CONN, J.W.: A difference in mechanism by which leucine and other amino acids induce insulin release. J.clin.Endocr. 27 (1967): 1600

57 FAJANS, S.S., CONN, J.W.: An approach to the prediction of diabetes mellitus by modification of the glucose tolerance test with cortisone. Diabetes 3 (1954): 296

58 FELBER, J.-P.: Klinische Anwendung der radioimmunologischen Insulinbestimmung im Plasma. Klin. Wschr. 51 (1973): 63

59 FELBER, J.P., RENOLD, A., ZAHND, G.: The comparative metabolism of glucose, fructose, galactose and sorbitol in normal subjects and disease states. Mod. Probl. Pädiat. 4 (1959): 467

60 FINKE, C., REINAUER, H.: Utilization of maltose and oligosaccharides after intravenous infusion in man. Nutr. Metab. 21 (Suppl. 1) (1977): 115

61 FINKE, C., REINAUER, H.: Über den Abbau von infundierter Maltose beim Menschen. Z. Ernährungswiss. 15 (1976): 231

62 FITTING, C., SCHERP, H.W.: Observations on a strain of Neisseria meningitidis in the presence of glucose and maltose. I.Growth studies. J. Bacteriol. 61 (1951): 203

63 FITTING, C., SCHERP, H.W.: Observations on a strain of Neisseria Meningitidis in the presence of glucose and Maltose. II. Studies with washed cells. J. Bacteriol. 63 (1952): 545

64 FLORES, M., WESER, E., YOUNG, E.A.: Comparative metabolism of intravenously injected sucrose and trehalose in the rat. Comp. Biochem. Physiol. 50 B (1975): 221

65 FLOYD, J.C., FAJANS, S.S., CONN, J.W., KNOPF, R.F., RULL, J.A.: Insulin secretion in response to protein ingestion J.clin. Invest. 45 (1966): 1479

66 FÖRSTER, H.: Ist Maltose für die parenterale Ernährung beim Menschen geeignet? Dtsch. med. Wschr. 101 (1976): 939

67 FÖRSTER, H., HOOS, I.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur parenteralen Verwertung von Maltose. Z. Ernährungswiss. 15 (1976): 270

68 FÖRSTER, H., HOOS, I., BOECKER, S.: Versuche mit Probanden zur parenteralen Verwertung von Maltose. Z. Ernährungswiss. 15 (1976): 284

69 FÖRSTER, H.: Possible side effects of glucose, fructose, sorbitol and xylitol in man. Int. Z. Vitamin. u. Ernährungsf. Beiheft 15. In: Monosaccharides and polyalcohols in nutrition, therapy and diatetics. Hrsg. von G. Ritzel, G. Brubacher, Huber, Bern (1976): 116

70 FÖRSTER, H., MEHNERT, H.: Kohlenhydratstoffwechsel. In: Siegenthaler Klinische Pathophysiologie, 3. Auflage, Thieme, Stuttgart (1975): 34

71 FÖRSTER, H., HOOS, I., BOECKER, S., MICHEL, B.: Sind Maltose-infusionen für die Infusionstherapie geeignet? Infusions-therapie 2 (1975): 385

72 FÖRSTER, H., HOOS, I.: The suitability of maltose for parenteral nutrition. Eur.J.intensive Care Med. 1 (1975): 141

73 FÖRSTER, H., ZAGEL, D.: Stoffwechseluntersuchungen während und im Anschluß an Dauerinfusionen von Glucose und von Zuckeraustauschstoffen. Dtsch. med. Wschr. 99 (1974): 1300

74 FÖRSTER, H., HASLBECK, M., MEHNERT, H.: Zur Bedeutung der Kohlenhydrate in der parenteralen Ernährung. In: Infusions-therapie 1 (1974): 199

75 FÖRSTER, H.: Biochemische Überlegungen zur Verwendung der Kohlenhydrate in der parenteralen Ernährung.
In: Infusionstherapie 1 (1973): 256

76 FÖRSTER, H.: Grundlagen für die Verwertung der drei Zuckeraustauschstoffe Fructose, Sorbit und Xylit. Med. u. Ernähr.13 (1972): 7

77 FÖRSTER, H., MEHNERT, H.: Fructoseinduced hyperuricemia. Lancet (1967/II): 1205

78 FRANKE, F.: Die klinische Bedeutung der radio-immunologischen Bestimmung von Insulin. Schweiz. Rundschau Med. (Praxis) 60 (1971): 1504

79 FRANZINI, C., BONINI, P.A.: Alpha-glucosidases in human urine. Clin.chim.Acta 17 (1967): 505

80 FROESCH, E.R.: The metabolism of glucose, its endocrine control and comparative aspects with fructose, sorbitol and xylitol metabolism. In: Parenteral nutrition in acute metabolic illness. Hrsg. von H.A. Lee, Academic Press, London (1974): 13

81 FROHMAN, L.A., EZDINLI, E.Z., JAVID, R.: Effect of vagotomy and vagal stimulation on insulin secretion. Diabetes 16 (1967): 443

82 GAMKLOU, R., SCHERSTEN, T.: Activity of alpha-amylase and alpha-1,4-glucosidase in human liver tissue. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 30 (1972): 201

83 GANONG, W.F.: Medizinische Physiologie. 2. Auflage, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1972)

84 GENUTH, S.: Metabolic clearance of insulin in man. Diabetes 21 (1972): 1003

85 GÖSCHKE, H., LEUTENEGGER, A.: Hyperkalorische Ernährung. Wiener klin. Wschr. 89 (1977): 141

86 GÖSCHKE, H., GROETZINGER, U., NOSBAUM, J.A., LEUTENEGGER, A., BERGER, H., GIGON, J.P.: Belastbarkeit des Glucosestoffwechsels bei intravenöser Hyperalimentation. Schweiz. med. Wschr. 103 (1973): 1228

87 GOETZ, F.C., MANEY, J.W., GREENBERG, B.Z.: The regulation of insulin secretion: effects of the infusion of glucose, ribose, and other sugars into the portal veins of dogs. J.Lab.clin.Med. 69 (1967): 537

88 GOLDMANN, D.A., MAKI, D.G.: Infection control in total parenteral nutrition. J.Amer.Med.Ass. 223 (1973): 1360

89 GORDON, E.S., GOLDBERG, M.: Studies of energy metabolism in human subjects using carbon ^{14}C-labeled compounds. I. Effect of sex, state of nutrition and body weight. Metab.clin.Exp. 13 (1964): 775

90 GRAY, G.M., SANTIAGO, N.A.: Disaccharide absorption in normal and diseased human intestine. Gastroenterology 51 (1966): 489

91 GUTMANN,I.: Maltose. In: Bergmeyer, H.U., Methoden der enzymatischen Analyse, Bd. 2, Verlag Chemie, Weinheim (1974): 1230

92 HALES, C.M., RANDLE, P.J.: Immunoassay of insulin with insulin-antibody precipitate. Biochem.J. 88 (1963): 137

93 HALMAGYI, M.: Die intravenöse Substitutionstherapie mit kalorienspendenden Substanzen bei der Behandlung von traumatisierten Patienten der Intensivtherapie. In: Die Bausteine der parenteralen Ernährung. Hrsg. von Beisbarth, H. et al. Enke Verlag Stuttgart (1973)

94 HAMILTON, B., STEIN, A.F.: Measurement of intravenous blood sugar curves. J.Lab.clin.Med. 27 (1942): 491

95 HARANO, Y., SAKAMOTO, A. et al.: Usefulness of maltose for testing glucose tolerance. Am.J.clin.Nutr. 30 (1977): 924

96 HARPER, H.A.: Physiologische Chemie (1975)

97 HARRIS, G., THOMPSON, C.C.: The uptake of nutrients by yeast. III. The maltose permease of a brewing yeast. Biochem. Biophys. Acta 52 (1961): 176

98 HASLBECK, M., BACHMANN, W.: Maltose in der Infusionstherapie bei Diabetikern. In: INA Bd. 13: Grundlagen und neue Aspekte der parenteralen und Sondenernährung. Hrsg. von J. Eckart, P.-U. Heuckenkamp und B. Weinheimer (1978)

99 HASLBECK, M., BACHMANN, W., MEHNERT, H.: Untersuchungen zur Wirkung parenteral verabreichter Maltose bei stoffwechselgesunden Personen und bei Diabetikern. Klin. Wschr. 54 (1976): 539

100 HAUSMANN, L.: Radioimmunologische Insulinbestimmung für die Klinik. Diagnostik 7 (1974): 21

101 HEITMANN, D.: Dosierungs- und Anwendungsrichtlinien für die intravenöse Zufuhr von Nährstoffen im Rahmen der Langzeiternährung bei Nichttraumatisierten. In: Infusionstherapie II: Parenterale Ernährung. Hrsg. von Ahnefeld, F.W., Burri, C., Dick, W., Halmagyi, M., Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1975): 162

102 HERBERT, V., LAU, K., GOTTLIEB, C., BLEICHER, S.: Coated charcoal immunoassey of insulin. J.clin.Endocr. 25 (1965): 1043

103 HERS, H.G.: Alpha-glucosidase deficiency in generalized glycogen storage disease (pompe disease). Biochem.J. 86 (1963): 11

104 HEUCKENKAMP, P.-U., ZÖLLNER, N.: Quantitative comparison and evaluation of utilization of parenteral administered carbohydrates. Nutr.Metabol. 18, Suppl. 1 (1975): 209

105 HEUCKENKAMP, P.-U., ZÖLLNER, N.: Glucose in der parenteralen Ernährung. Infusionstherapie 1 (1973/4): 565

106 HEUCKENKAMP, P.-U., MARSHALL, M., KUCHLBAUER, K., ZÖLLNER, N.: Über das Verhalten der freien Fettsäuren und Triglyceride, des Cholesterins und Kaliums sowie des Insulins im Plasma während langdauernder intravenöser Glucosezufuhr bei stoffwechselgesunden Menschen. Infusionstherapie 1 (1973): 43

107 HEUCKENKAMP, P.U., ZÖLLNER, N.: The comparative metabolism of carbohydrates administered intravenously. Nutr.Metab. 14, Supp. (1972 b): 58

108 HEUCKENKAMP, P.-U., ZÖLLNER, N.: Xylitbilanz während mehrstündiger Infusionen mit konstanten Zufuhrraten bei gesunden Menschen. Klin. Wschr. 50 (1972) 1963

109 HEUCKENKAMP, P.-U., MAIER, P., MAIER, K., ZÖLLNER, N.: Plasmaglucose- und insulinspiegel unter mehrstündiger Glucoseinfusion bei Stoffwechselgesunden und Patienten mit asymptomatischen Diabetes. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 76 (1970): 384

110 HEUCKENKAMP, P.-U., ZÖLLNER, N.: Über das Verhalten von Galaktose, Glucose, Insulin und der freien Fettsäuren im Plasma sowie der renalen Ausscheidung von Galaktose und Glucose während mehrstündiger Galaktoseinfusion beim Menschen. Z. ges. exp. Med. 153 (1970): 136

111 HEUCKENKAMP, P.-U., ZÖLLNER, N.: Glucoseverwertung bei parenteraler Zufuhr. Wissenschaftliche Veröffentlichungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung, Bd. 18 (1970): 29

112 HEUCKENKAMP, P.-U., ZÖLLNER, N.: Konstante Infusionen in ihrer Beurteilung für den Kohlenhydratstoffwechsel. XI. Wissenschaftlicher Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Ernährung, München (1970): 206

113 HLAD, C.J., ELRICK, H., WITTEN, T.A., SMITH, A., ARAI, Y., BOW, T.: Studies on kinetics of glucose utilization. J.clin.Invest. 35 (1956): 1139

114 HOMMEL, H., FISCHER, U., RETZLAFF, K., KNÖFLER, H.: The mechanism of insulin secretion after oral glucose administration. Diabetologia 8, Nr. 2 (1972): 111

115 HUG, G., SCHUBERT, K.: Serum Insulin in Type I Glycogenosis. Diabetes Vol.16 (1967): 791

116 ISSEKUTZ, B., MEHNERT, H.: Plasma free fatty acids during exercise and the effect of lactic acid.Proc.Soc.exp.Biol. (N.Y.) 110 (1962): 327

117 JEFFERSON, L.S., EXTON, J.H., BUTCHER, R.W., SUTHERLAND, E.W., PARK, C.R.: Role of adenosine-3'-5'-monophosphate in the effects of insulin and antiinsulin serum on liver metabolism. J.Biol.Chem. 243 (1968): 1031

118 JÖRGENSEN, K.R.: Evaluation of the double antibody radio-immunoassay of insulin and the determination of insulin in plasma and urine in normal subjects. Acta Endocr. 60 (1969): 327

119 JÖRGENSEN, S., PLUM, T.: Differential diagnosis between benign and malignant glucosuria by means of intravenous injections of small quantities of glucose. Acta med.scand. 58 (1923): 161

120 KANAZAWA, Y., KUZUYA, T., IDE, T., KOSAKA, K.: Plasma insulin response to glucose in femoral, hepatic and pancreatic veins in dogs. Amer.J.Physiol. 211 (1966): 442

121 KAPLAN, N., MADISON, L.L.: Effects of endogenous insulin secretion on the magnitude of hepatic binding of labelled insulin during a single transhepatic circulation in human subjects. Clin.Res. 7 (1959): 248

122 KARAM, J.H., GRASSO, S.G., WEIGIENKA, L.C., GRODSKY, G.M., FORSHAM, P.H.: Effect of selected hexoses, of epinephrine and of glucagon on insulin secretion in man. Diabetes 15 (1966): 571

123 KAYE, R., WILLIAMS, M., BARBERO, G.: Comparative study of glucose and fructose metabolism in infants with reference to utilization and to the accumulation of glycolytic intermediates. J.clin.Invest. 37 (1958): 752

124 KELLER, U., FROESCH, E.R.: Vergleichende Untersuchungen über den Stoffwechsel von Xylit, Sorbit und Fructose beim Menschen. Schweiz. med. Wschr. 102, Nr. 29 (1972): 1017

125 KIDSON, W., LAZARUS, L.: The glycaemic stimulus to early phase insulin release: Quantitation of beta cell function. Horm. Metab. Res. 5 (1973): 387

126 KINNE, R.: Polarity of the renal proximal tubular cell. In: The Medical Clinics of North America. Vol. 59 (1975): 615

127 KLEINZELLER, A., KOLINSKA, J., BENES, I.: Transport of glucose and galactose in kidney-cortex cells. Biochem.J. 104 (1967): 843

128 KRUPKA, R.M.: Combined effects of maltose and desoxy-glucose on fluorodinitrobenzene inactivation of sugar transport in erythrocytes. Biochem.biophys.Acta 282 (1972): 326

129 LABHART, A.: "Klinik der inneren Sekretion". 2. neubearbeitete Auflage (1971)

130 LACKO, L., BURGER, M.: Interaction of some disaccharides with the carrier system for aldoses in erythrocytes. Biochem.J. 83 (1962): 622

131 LAMBERT, A.E., HOET, J.J.: Diurnal pattern of plasma concentration in the human. Diabetologia 2 (1965): 69

132 LANE, H.C., DODD, K.: Use of glucose, invert sugar and fructose for parenteral feeding of children. Pediatrics 20 (1957): 668

133 LE FEVRE , P.G.: Sugar transport in the red blood cell. Structure-activity relationships in substrates and antagonists. Pharmacol. Rev. 13 (1961): 39

134 LERNER, R.L., PORTE, D.Jr.: Relationships between intravenous glucose loads, insulin responses and glucose disappearance rate. J.clin.Endocr.Metab. 33 (1971): 409

135 McINTYRE, N., HOLDSWORTH, C.D., TURNER, D.S.: Intestinal factors in the control of insulin secretion. J.clin.Endocr. 25 (1965): 1317

136 McINTYRE, N., HOLDSWORTH, C.D., TURNER, D.S.: New Interpretation of oral glucose tolerance. Lancet II (1964): 20

137 McMICHAEL, H.B., WEBB, J., DAWSON, A.M.: The absorption of maltose and lactose in man. Clinical Science 33 (1967): 135

138 MADISON, L.L., MEBANE, D., LECOCQ, F., COMBES, B.: Physiological significance of the secretion of endogenous insulin into the portal circulation. V. The quantitative importance of the liver in the disposition of glucose loads. Diabetes 12 (1963): 8

139 MADISON, L.L., COMBES, B., ADAMS, R., STRICKLAND, W.: The physiological significance of the secretion of insulin into the portal circulation. III. Evidence for a direct immediate effect of insulin on the balance of glucose across the liver. J.clin.Invest. 39 (1960): 507

140 MALAISSE, W., MALAISSE-LAGAE, F., WRIGHT, P.H.: A new method for the measurement in vitro of pancreatic insulin secretion. Endocrinology 80 (1967): 99

141 MALHERBE, C., DE GASPARO, M., DE HERTOGH, R., HOET, J.J.: Circadian variation of blood sugar and plasma insulin levels in man. Diabetologia 5 (1969): 394

142 MALHERBE, C., HELLER, F., DE GASPARO, M., DE HERTOGH, R., HOET, J.J.: Insulin response during prolonged glucose infusion. J.clin.Endocr. 30 (1969): 535

143 MARSCHNER, I., BOTTERMANN, P.: Group experiments on the radioimmunological insulin determination. Horm.Metab.Res. 6 (1974): 293

144 MARSHALL, M., SCHUCKERT, G., SPRANDEL, U., ZÖLLNER, N.: Zirkadiane Schwankungen von Plasmaglucose und Insulin beim jungen Miniaturschwein. Zbl. Vet. Med. A. 20 (1973): 382

145 MARSHALL, M., SPRANDEL, U., SCHMIDT, U., ZÖLLNER, N.: Verhalten von Blutglucose und Insulin unter protrahierten, oralen Glucosegaben. Ver. Dtsch. Ges. Inn. Med. 77 (1971): 629

146 MATSCHINSKY, F.M., PAGLIARA, A.S.: Glucose and ATP-levels in pancreatic islet tissue of normal and diabetic rats. J.clin.Invest. 58 (1976): 1193

147 MEHNERT, H.: Mit welchen Glucosemengen soll die Zuckerbelastungsprobe zur Diagnose des latenten Diabetes durchgeführt werden? Dtsch. med. Wschr. 90 (1965): 785

148 MEHNERT, H.: Prädiabetes. Dtsch. med. Wschr. 89 (1964): 688

149 MELANI, F.: Über die radioimmunologische Bestimmung von Insulin im Blut. Klin. Wschr. 43 (1965): 1000

150 METH, R.: The effect of the blood glucose on insulin secretion. J.Lab.Clin.Med. 52 (1958): 929

151 MOORHOUSE, J.A., SMITHEN, C.S., HOUSTON, E.S.: A study of glucose transport kinetics in man by means of continous glucose infusions. J.clin.Endocr. 27 (1976): 256

152 MORTIMORE, G.E., KING, E., MONDON, C.E., GLINSMANN, W.H.: Effects of insulin on net carbohydrate alterations in perfused rat liver. Am.J.Physiol. 212 (1967): 179

153 MUMENTHALER, M.: Neurologie. Ein kurzgefaßtes Lehrbuch für Ärzte und Studenten. 4. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart (1973)

154 NADON, G.W., LITTLE, J.A., HALL, W.E., O'SULLIVAN, M.O., CSIMA, A.: A comparison of the oral and intravenous glucose toleranze test in non-diabetic, possible diabetic and diabetic subjects. Canad.med.Ass.J. 91 (1964): 1350

155 NECHWATAL, W., HEUCKENKAMP, P.-U., WOLF, P.-U., ZÖLLNER, N.: Über das Verhalten des Plasmainsulins, der freien Fettsäuren (FFS) und der Triglyceride (TG) während mehrstündiger Fructoseinfusionen beim gesunden Menschen. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 77 (1971): 1077

156 NOWELL, N.W.: Circadian rhythm of glucose tolerance in laboratory mice. Diabetologia 6 (1970): 488

157 OBENSHAIN, S.S., ADAM, P.A.J., KING, K.C., TERANO, K., RAIVIO, K.O., RÄIHÄ, N., SCHWARTZ, R.: Human fetal insulin response to sustained maternal hyperglycemia. New Engl. J.Med. 283 (1970): 566

158 OBERDISSE, K.: Nuklearmedizin und Endokrinologie. Internist 10. Jhg. H 9 (1969): 325

159 OHNEDA, A., YAMAGATA, S., TSUTSUMI, K., FUJIWARA, H.: Distribution of maltose intravenously administered to rabbits and its metabolism in the kidney. Tokohu J.exp.Med. 112 (1974): 141

160 OOMS, H.A., BRUNENGRÄBER, H., FRANCKSON, J.R.: Role of the liver and the mesenteric tissues in the balance of insulin. Diabetologia 5 (1969): 50

161 O'SULLIVAN, J.B., MAHAN, C.M.: Prospective study of 352 young patients with chemical diabetes. New Engl.J.Med. 278 (1968): 1038

162 PARK, C.R., SNEYD, J.G., CORBIN, J.D., JEFFERSON, L.S., EXTON, J.H.: Role of cyclic adenylate in the actions of insulin. International Diabetes Federation 6th Congress, Stockholm, Sweden. Diabetes, Proceedings of the 6th International Congress. J. Östman, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, Holland 5 (1967)

163 PERLEY, M., KIPNIS, D.M.: Plasma insulin response to glucose and tolbutamide of normal weight and obese diabetic and nondiabetic subjects. Diabetes 15 (1966): 867

164 PFEIFFER, E.F., RAPTIS, S.: Intestinale Hormone und Insulinsekretion. Klin. Wschr. 46 (1968): 337

165 PFEIFFER, E.F., TELIB, M., AMMON, J., MELANI, F., DITSCHUNEIT, H.: Anerkannte diabetogene Hormone und Zuckerkrankheit des Menschen. Dtsch. med. Wschr. 90 (1965): 1663

166 PORTE, D., PUPO, A.: Insulin responses to glucose: evidence for a two pool system in man. J.clin.Invest.Vol. 48 (1969): 2309

167 PRADER, A., SEMENZA, G., AURICCHIO, S.: Intestinale Absorption und Malabsorption der Disaccharide. Schweiz. med. Wschr. 93 (1963): 97

168 RAAB, W.: Diagnostic value of urinary enzyme determinations. Clin.Chem. 18 (1972): 5

169 REA, W.J., WYRICK, W.J., McCLELLAND, R.N., WEBB, W.R.: Intravenous hyperosmolar alimentation. Arch. Surg. (Chicago) 100 (1979): 393

170 REAVEN, G., FARQUHAR, J.: Steady-state plasma insulin response to continous glucose infusion in normal and diabetic subjects. Diabetes 18 (1969): 273

171 REINAUER, H.: Über den Abbau von infundierter Maltose beim Menschen. In: INA Bd. 13: Grundlagen und neue Aspekte der parenteralen und Sondenernährung. Hrgs. von J. Eckart, P.-U. Heuckenkamp und B. Weinheimer (1978)

172 RENOLD, A.E.: Insulin biosynthesis and secretion - a still unsettled topic. New Engl. J. Med. 282 (1979): 173

173 RENSCHLER, H.: Der Einfluß der Nierenfunktion auf die Glucoseausscheidung Gesunder. Habil.-Schrift Heidelberg (1965)

174 RICKETTS, H.T., CHERRY, R.A., KIRSTEINS, L.: Biochemical studies of "prediabetes". Diabetes 15 (1966): 880

175 ROMMEL, K.: Seruminsulin bei Galaktose- und Galaktose-Glucose-Resorption. Z. Gastroenterologie 7 (1969): 188

176 SALAFSKY, I.S., NADLER, H.L.: A fluorometic assay of alpha-glucosidase and its application in the study of Pompe's disease. J.Lab.clin.Med. 81 (1973): 450

177 SAMOLS, E., MARKS, U.: EUR,d.f.e., Conference in Pisa 1966 (1966): 285

178 SAMOLS, E., DORMANDY, T.: Insulin response to fructose and galactose. Lancet (1963): 478

179 SCHMIDT, F., HEIDRICH, P., DAHL, v. K., KÜHNLE, H.F.: Die enzymatische Bestimmung von Maltose im Blut. Klin. Wschr. 55 (1977): 965

180 SCHUMER, W.: Adverse effects of Xylitol in parenteral alimentation. Metabolism Vol. 20, Nr. 4 (1971): 345

181 SCHWANDER, D.: Remarque de discussion. In: Monosaccharides and polyalcohols in nutrition, therapy and diatetics. Hrsg. von G. Ritzel, G. Brubacher, Huber, Bern (1976): 159

182 SCRIBA, P., SCHWARZ, K., HOFMANN, G.G.: Vergleich der klinischen Methoden zur Erfassung des latenten Diabetes mellitus. Dtsch. med. Wschr. 91 Nr. 16 (1966): 753

183 SCRIBA, P., SCHWARZ, K.: Zur Früherfassung einer latenten diabetischen Stoffwechsellage. Mchn. med. Wschr. 106 (1964): 1522

184 SEGAL, S., BERMAN, M., BLAIR, A.: The metabolism of variously ^{14}C-labeled glucose in man and an estimation of the extent of glucose metabolism by the hexose monophosphate pathway. J.clin.Invest. 40 (1961): 1263

185 SEIGE, K., THIERBACH, V.: Praktisch wichtige Besonderheiten des Kohlenhydratstoffwechsels im Alter. Münch. med. Wschr. 100 (1958): 2029

186 SELTZER, H.S., ALLEN, E.W., HERRON, A.L., BRENNAU, M.T.: Insulin secretion in response to glycemic stimulus: relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus. J.clin.Invest. 46 (1967): 323

187 SELTZER, H.S., SMITH, W.L.: Plasma insulin activity after glucose: an index of insulogenic reserve in normal and diabetic man. Diabetes 8 (1959): 417

188 SHOEMAKER, W.C., YANOF, H.M., TURK, L.N., WILSON, T.H.: Glucose and fructose absorption in the unanesthetized dog. Gastroenterology 44 (1963): 654

189 SIEGENTHALER, W.: Klinische Pathophysiologie. 2. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart (1973)

190 SIMPSON, R., BENEDETTI, A., GRODSKY, M.G., KARAM, J.H., FORSHAM, P.H.: Early phase of insulin release. Diabetes, Vol. 17, Nr. 11 (1968): 684

191 SOELDNER, S., STEINKE, J.: Insulin resistance. Differentiation into two types measurement of serum insulin-like activity in vitro. Diabetes 14 (1965): 432

192 SOLS, A.: Regulation of liver glucokinase and muscle hexokinase. In: International Diabetes Federation, 5th Congress, Toronto (1964). On the Nature and Treatment of Diabetes, Proceedings of the 5th International Congress B.S. Leibel and G.A. Wrenshall. Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, Holland (1964): 140

193 SOMOGYI, M.: Determination of blood sugar. J.Biol.Chem. 160 (1970): 234

194 SPITZ, M., RUBENSTEIN, H., BERSOHN, I., BÄSSLER, K.: Metabolism of xylitol in healthy subjects and patients with renal disease. Metabolism Vol. 19 Nr. 1 (1970): 24

195 SPRANDEL, U., HEUCKENKAMP, P.-U., ZÖLLNER, N.: Untersuchungen zur Bilanz während intravenöser Zufuhr von Maltoselösungen beim stoffwechselgesunden Menschen. In: INA Bd. 13: Grundlagen und neue Aspekte der parenteralen und Sondenernährung. Hrsg. von J. Eckart, P.-U. Heuckenkamp und B. Weinheimer (1978)

196 SPRANDEL, U., HEUCKENKAMP, P.-U., ZÖLLNER, N.: Verwertung parenteral zugeführter Maltose. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 82 Pt.1 (1977): 877

197 SPRANDEL, U., HEUCKENKAMP, P.-U., ZÖLLNER, N.: Evaluation of maltose as intravenous nutrient in man. Nutr. Metab. 21 (Suppl. 1) (1977): 112

198 SPRANDEL, U., WOLFRAM, G., SCHOLZ, R.: Metabolism of maltose in perfused rat liver and in isolated hepatocytes. Res. exp. Med. 168 (1976): 157

199 SPRANDEL, U., HEUCKENKAMP, P.-U., ZÖLLNER, N.: Utilization of intravenous maltose. Nutr. Metab. 19 (1975): 96

200 STARZL, T.E., SCANLAN, W.A., THORTON, F.H., WENDEL, R.M., STEARN, B., LAZARUS, R.E., McALLISTER, U., SHOEMAKER, W.C.: Effect of insulin on glucose metabolism in the dog after portocaval transposition. Am.J.Physiol. 209 (1965): 1019

201 STAUB, H.: 40 Jahre Insulin und intermediärer Stoffwechsel. Klin. Wschr. 43 (1965): 61

202 STEELE, R., BISHOP, J.S., DUNN, A., ALTSZULER, N., RATHGEB, J., DE BODO, R.C.: Inhibition by insulin of hepatic glucose production in the normal dog. Am.J.Physiol. 208 (1965): 301

203 STERN, M.P., FARQUHAR, J.W., SILBERS, A., REAVEN, G.M.: Insulin delivery rate into plasma in normal and diabetic subjects. J.clin.Invest. 47 (1968): 1947

204 STREETEN, D.H., GERSTEIN, M.M., WOLLFOLK, DOISY, R.J.: Measurements of glucose disposal rates in normal and diabetic human subjects after repeated intravenous injections of glucose. J.clin.Endocrinol.Metab. 24 (1964): 761

205 TANAKA, S., HONJYO, S., YOKOYOMA, M., IKEDA, K., YAMAMURA, H.: Infusion of maltose during surgical operation under general anesthesia. Jap. J. Anesth. 22 (1973): 21

206 THOMAS, D.W., EDWARDS, J.B., GILLIGAN, J.E., LAWRENCE, J.R., EDWARDS, R.G.: Complications following intravenous administration of solutions containing xylitol. Med. J. Austr. 1 (1972): 1238

207 TOYOTA, T., GOTO, Y., SATO, S.: Studies on the metabolism of maltose administered intravenously in diabetic patients. Acta chirurg. Scand. 466 (1976): 52

208 TOYOTA, T.: Maltose metabolism in diabetic state. Exp. Med. 114 (1) (1974): 61

209 TOYOTA, T., KUDO, M., SATO, S., GOTO, Y.: Maltose metabolism in diabetic state. In: Excerpta Medica, Nr. 200, J. Hoet, P. Levebvre, W. Butterfield and J. Vallance-Owen (Eds.) (1973): 93

210 TOYOTA, T.: Insulin-secretion in perfused rat pancreas. Tokohu J. Exp. Med. 104 (1971): 325

211 UNGER, B.H., MADISON, L.L.: Comparison of response to intravenously administered sodium tolbutamide in mild diabetic and non diabetic subjects. J.clin.Invest. 37 (1958): 627

212 VAN HANDEL, E.: Trehalose and maltose in the serum of vertebrates. Comp. Biochem. Physiol. 26 (1968): 561

213 VARSANO-AHARON, ECHEMENDIA, E., YALOW, R.S., BERSON, S.A.: Early insulin responses to glucose and to tolbutamide in maturity-onset diabetes. Metabolism Vol. 19, Nr. 6 (1970): 409

214 VERZAR, F., McDOUGALL, E.J.: Absorption from the intestine. London, Longmans (1936)

215 v. OLDERSHAUSEN: "Lehrbuch der inneren Medizin" (1973)

216 WELBORN, T.A., RUBENSTEIN, A.H.: Normal insulin response to glucose. Lancet 1 (1966): 280

217 WESER, E., FRIEDMAN, M., SLEISINGER, M.H.: Metabolism of uniformly labelled maltotriose in the rat. Biochem. biophys. Acta.136 (1967): 170

218 WESER, E., SLEISINGER, M.: Metabolism of circulating disaccharides in man and the rat. J.clin.Invest. Vol 46 Nr. 4 (1967): 499

219 WIERZUCHOWSKI, M., PIESKOW, W., OWSIANY, E.: Intermediärer Kohlenhydratstoffwechsel. VI. Zuckerassimilation, Phosphor- und Wasserstoffwechsel bei intravenöser Dauerinjektion der Glucose, Fructose und Galactose. Biochem. Z. 230 (1931): 146

220 WIESMEYER, H., COHN, M.: The caracterization of the pathway of maltose utilization by Escherichia coli. III. A description of the concentrating mechanism. Biochem. biophys. Acta. 39 (1960): 440

221 WILKERSON, H.L.C.: Diagnosis: Oral glucose tolerance test. In: Diabetes mellitus, Diagnosis and treatment, Vol. I. New York, American Diabetes Association (1964): 31

222 WILLIAMS, P.J., McDONALD, I.J.: Permeability of micrococcal cell to maltose and some related sugars. Can.J.Microbiol. 12 (1966): 1213

223 WILLMS, B.: Die Bedeutung der Serum-Insulinbestimmung für die Diagnostik und Therapie des Diabetes mellitus. Münch. med. Wschr. 117 Nr. 41 (1975): 1643

224 World Health Organization. Technical report series Nr. 310. Diabetes mellitus. Report of a WHO expert committee. Genf 1965

225 WRETLIND, A.: Evaluation of carbohydrates in parenteral nutrition. Nutr. Metabol. 18 (Suppl. 1) (1975): 242

226 YALOW, R.S., BERSON, S.A.: Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. J.clin.Invest. 39 (1960): 1157

227 YALOW, R.S., BERSON, S.A.: Plasma insulin concentration in nondiabetic and early diabetic subjects. Diabetes 9 (1960): 254

228 YOSHIKAWA, K. et al.: Metabolism of maltose during surgery in patients with diabetes mellitus under general anaesthesia. Res. exp. Med. (1976): 127

229 YOSHIKAWA, K., ODA, T., TAMURA, H.: Metabolism of maltose in diabetic patients during operation under general anaesthesia. Japan.J.Anaesthesiology 22 (1973): 1341

230 YOSHIMURA, N., EHRLICH, H., WESTMAN, T.L., DEINDOERFER, F.H.: Maltose in total parenteral nutrition of rats. J. Nutr. 103 (1973): 1256

231 YOSHITAKE, J., YOSHIDA, Y., ADACHI, H., YAMASAKI, H., TADA, T.: The effects of maltose infusion on the various blood constituents, metabolites and kidney functions in normal volunteers, non-diabetic and diabetic patients. Jap. J. Anaesth. 22 (1973): 320

232 YOUNG, E., WESER, E.: The metabolism of maltose after intravenous injection in normal and diabetic subjects. J.clin.Endocr. and Metab. 38, Nr. 2 (1974): 181

233 YOUNG, J., WESER, E.: The metabolism of circulating maltose in man. J.clin.Invest. Vol 50 (1971): 986

234 YOUNG, J., WESER, E.: Effect of insulin on the metabolism of circulating maltose. Endocrinology 86 (1969): 426

235 YOUNG, D.R., PELLIGRA, R., SHAPIRA, J., ADACHI, R.R., SKRETTINGLAND, K.: Glucose oxidation and replacement during prolonged exercise in man. J.Appl.Physiol. 23 (1967): 734

236 ZÖLLNER, N., HEUCKENKAMP, P.-U.: Vergleichende Untersuchungen über Plasmaspiegel, Ausscheidung und Verwertung von Glucose während mehrstündiger intravenöser Zufuhr bei Stoffwechselgesunden und Patienten mit asymptomatischem Diabetes. Z. ges. exp. Med. 153 (1970): 112

237 ZÖLLNER, N., HEUCKENKAMP, P.-U., NECHWATAL, W.: Über die Verwertung und renale Ausscheidung von Fructose während ihrer langdauernden intravenösen Zufuhr. Klin. Wschr. 46, Heft 24 (1968): 1300

238 ZÖLLNER, N., BERHENKE, U., HEUCKENKAMP, P.-U.: Vergleich der Verwertung von Fructose und Glucose beim Menschen bei langdauernder parenteraler Zufuhr. Sonderdruck aus "Klin. Wschr." 45, Heft 16 (1967): 848

9. LEBENSLAUF

Name	Hanna Ziegert, geb. Mäuser
Geburt	9. März 1953 in West-Berlin 65, Torfstraße 12
Eltern	Dr. Bernd Mäuser, Arzt, Zahnarzt z. Zt. Direktor der Forschung bei der Firma Johnson & Johnson in Düsseldorf Dr. Lore Mäuser, geb. Haun, Zahnärztin
Volksschule	1959 bis 1965 Gebrüder-Grimm-Schule West-Berlin
Gymnasium	1965 bis 1967 Ranke-Gymnasium West-Berlin - Umzug nach München Juni 1967 - 1967 bis 1972 Theodolindengymnasium München
Abitur	Mai 1972 am Theodolindengymnasium
Studium	WS 1972/73 Immatrikulation im Fach Humanmedizin an der LMU München
Stationen des Prakt. Jahres	1. Augenklinik der Universität München 2. Medizinische Poliklinik, Innere Medizin 3. Neurochirurgische Klinik der Universität München Chirurgische Klinik der Universität München
Prüfungen	1975 Ärztliche Vorprüfung 1976 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 1978 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 1979 schriftlicher und mündlicher Teil des Dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung
Approbation	Juli 1979

Seit dem 1.11.1979 bin ich als Assistenzärztin an der Medizinischen Poliklinik der Universität München tätig.